



## Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

**Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Anemie Ereditarie**

Medico responsabile: Dott. Franco Locatelli - tel. 06/68592129 - franco.locatelli@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione S. Onofrio, piano terra)



## Ospedale Sant'Eugenio - Azienda USL Roma C

**Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Anemie Ereditarie**

Medico responsabile: Dott. Paolo Cianciulli - tel. 06/51002560 - cianciulli.paolo@aslrmc.it

Piazzale dell' Umanesimo, 10 - Ospedale Vecchio, piano 1 - Roma



## Ospedale San Camillo - Forlanini

**Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Anemie Ereditarie**

Medico responsabile: Dott.ssa Maria Beatrice Rondinelli - tel. 06/58704480

Circ.ne Gianicolense, 87 – Roma



## UMBERTO I Policlinico "Umberto I"

**Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Anemie Ereditarie**

Medico responsabile: Dott.ssa Maria Paola Smacchia - tel. 06/49979305-6 - pagien@libero.it

Viale Regina Elena, 324 - Roma (Clinica Pediatrica Edificio A, piano 2)

## ANEMIE EREDITARIE

### PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di dicembre 2012)

#### Drepanocitosi

<b>1. Inquadramento della malattia</b> .....	3
1.1 Definizione.....	3
1.2 Epidemiologia.....	3
<b>2. Diagnosi</b> .....	3
2.1 Indicazioni all'approfondimento diagnostico.....	3
2.2 Criteri diagnostici.....	4
2.5 Follow-up .....	4
<b>3. Terapia</b> .....	5
3.1 Criteri generali per il trattamento delle crisi dolorose vaso-occlusive.....	5
3.2 Rischio infettivo.....	7
3.3 Complicanze acute.....	8
3.4 Complicanze croniche.....	10
3.5 Terapia farmacologica medica.....	12
3.6 Anestesia/interventi chirurgici.....	12
3.7 Gravidanza.....	13
3.8 Disturbi endocrini.....	13
3.9 Trasfusione.....	13
3.10 Trapianto di midollo.....	14
3.11 Aspetti psico-sociali.....	15

#### Talassemie

<b>1. Inquadramento della malattia</b> .....	16
1.1 Definizione.....	16
1.2 Epidemiologia.....	16
<b>2. Diagnosi</b> .....	17
2.1 Indicazioni all'approfondimento diagnostico.....	17
2.2 Criteri diagnostici.....	17
2.5 Follow-up .....	18
<b>3. Terapia</b> .....	18
3.1 Terapia trasfusionale.....	18
3.2 Terapia ferrochelante.....	19
3.3 Complicanze .....	20
3.4 Vaccinazioni consigliate.....	21
3.5 Interventi chirurgici.....	21
3.6 Pseudoxantoma elasticum.....	22
3.7 Gravidanza.....	22
3.8 Talassemia intermedia.....	22
3.9 Trapianto di midollo.....	23
3.10 Supporto psicologico.....	24

<b>4. IMPLEMENTAZIONE DEL PDTA</b> .....	25
--	----

<b>Bibliografia</b> .....	26
---------------------------	----

## DREPANOCITOSI

### 1. Inquadramento della malattia

#### 1.1 Definizione

La drepanocitosi è una condizione di anemia emolitica cronica ad ereditarietà autosomica recessiva caratterizzata da una alterazione tipica delle emazie che, in determinate condizioni, in vivo ed in vitro, assumono la tipica conformazione "a falce" per la presenza di HbS. La condizione è causata da una mutazione puntiforme del gene beta-globinico che, per via di una sostituzione di una base di adenina con una di timina, determina la formazione di una tripletta GTG al posto di una tripletta GAG codificante per l'aminoacido valina al posto dell'acido glutamico in posizione 6 della catena Beta-globinica. Lo stato eterozigote (HbS <50%) è del tutto asintomatico, mentre lo stato di omozigote (HbS > 50%) e di doppia eterozigosi (HbS -Beta tal, detta anche talasso-drepanocitosi, in cui l'emoglobina sintetizzata è in larga misura HbS) in termini clinici comporta, in condizioni di ipossia, la polimerizzazione dell'HbS a formare microtubuli costituiti da singole molecole emoglobiniche attaccate l'una all'altra a costituire una struttura filamentosa elicoidale (detta tactoide). I numerosi tactoidi tendono a formare un gel denso in grado di deformare il globulo rosso, che assume la caratteristica forma a falce. I globuli rossi così trasformati non sono in grado di procedere attraverso il lume capillare determinando quindi ostacolo del microcircolo, danno tissutale e rischio infettivo.

La malattia non può essere guarita, ma le sue manifestazioni possono essere adeguatamente trattate e spesso prevenute.

#### 1.2 Epidemiologia

La drepanocitosi è estremamente comune nell'Africa tropicale (circa 20%, con punte del 40% della popolazione), fra i neri americani (8%) ed, in grado minore, in Medio Oriente e in India. Come per la Talassemia maior, la malaria ha agito da potente fattore selettivo positivo. La causa sembra risiedere nella maggiore efficienza di fagocitosi dei globuli rossi parassitati.

In Italia la drepanocitosi è la più frequente emoglobinopatia; inizialmente endemica esclusivamente in individui di origine siciliana e dell'Italia del sud, in seguito alle migrazioni nazionali del dopoguerra, la malattia si è diffusa in tutto il territorio nazionale. Negli ultimi anni, inoltre, il dilagante fenomeno dell'immigrazione da paesi dove la malattia ha una elevata prevalenza ha contribuito ad un'ulteriore diffusione della drepanocitosi in Italia.

Nel Lazio è stato effettuato nel 2005 un censimento regionale dei pazienti affetti da Emoglobinopatie promosso dal Gruppo Cooperativo per le Talassemie ed Emoglobinopatie, a cui afferiscono i maggiori centri di cura della regione, con l'individuazione di 355 pazienti affetti da tali patologie ereditarie di cui 123 affetti da drepanocitosi.

## 2. Diagnosi

### 2.1 Indicazioni all'approfondimento diagnostico

I soggetti meritevoli di approfondimento diagnostico sono:

- Familiari di portatori noti o di malati già individuati
- Coppie a rischio (familiarità per drepanocitosi, familiarità per emoglobinopatie,...) con gravidanza in corso
- Coppie in età fertile in cui almeno un componente sia portatore accertato
- Soggetti in età pediatrica e/o adulti che presentano anemia, ittero, asplenia e/o splenomegalia, crisi dolorose di causa sconosciuta.

Una accurata diagnosi e consulenza genetica delle coppie a rischio, insieme alla diagnosi prenatale, sono metodi che permettono in tali patologie la riduzione della morbilità e mortalità.

In Italia, ed in particolare nel Friuli Venezia Giulia, dal novembre 2003 è stato attivato uno screening mirato coordinato dal centro trasfusionale di Pordenone, che fa seguito ad un progetto attivo già ad Udine.

Le modalità di screening prevedono il prelievo del sangue cordonale o da tallone. La tecnica diagnostica di laboratorio di più largo impiego è la "High Performance liquid chromatography" (HPLC) delle frazioni emoglobiniche.

## 2.2 Criteri diagnostici

Esami obbligatori per la diagnosi di drepanocitosi:

- Emocromo completo e reticolociti
- Striscio di sangue periferico per l'esame della morfologia eritrocitaria
- Glicemia, azotemia, creatinina
- PT, PTT, fibrinogeno, ATIII
- GOT, GPT, GGT, bilirubina totale /diretta, aptoglobina, LDH
- Sideremia, ferritina, test di Coombs diretto e indiretto
- High Performance liquid chromatography (HPLC) delle frazioni emoglobiniche, per la determinazione quantitativa di HbS, HbA2, HbF
- Analisi molecolare dei geni globinici
- Test di falcizzazione con metabisolfito di sodio al 2%.
- In diagnosi prenatale, tecniche di genetica molecolare per la ricerca delle mutazioni sul DNA fetale estratto da cellule del liquido amniotico o dei villi coriali

Esami diagnostici di completamento del quadro clinico:

- Ecografia del fegato ,colecisti e vie biliari, milza
- Ecocardiogramma
- Doppler trans-cranico

Altri test utili per il follow-up,ma non necessari per la formulazione della diagnosi sono:

- Determinazione del gruppo sanguigno e del fenotipo eritrocitario (ABO, Rh, Kell, Duffy, Lewis, Lutheran, MNS)

I soggetti diagnosticati con gli elementi biochimici come portatori eterozigoti di drepanocitosi non necessitano di ulteriori indagini molecolari tranne che nel caso di:

- Coppie a rischio (2 portatori)
- Adulti in cui il fenotipo ematologico e le complicanze si aggravano

## 2.3 Follow-up

Elenco degli esami e/o visite da proporre al paziente durante il follow-up:

- Esami di laboratorio:
  - o emocromo, reticolociti interreazione
  - o glicemia azotemia creatinina GOT, GPT,GGT , bil t/d,aptoglobina, LDH
  - o elettroforesi emoglobinica, ferritina
  - o calcemia, fosforemia, elettroliti, esame urine
  - o prove di compatibilità ad ogni trasfusione, controllo immunizzazione
  - o monitoraggio virale una volta l'anno
  - o Esami di coagulazione e screening trombofilico (secondo necessità ed in gravidanza)
  - o Indagini endocrinologiche una volta l'anno
- Procedure strumentali per monitoraggio ed interessamento d'organo:
  - o Studio cardiologico con ECG, visita cardiologica, ecocardiogramma ed esame Holter cardiaco 24h una volta l'anno sopra i 10 anni
  - o Ecografia addominale per valutazione fegato, milza, colecisti e reni
  - o RMN T2\* epatica e cardiaca ogni 2 anni o a giudizio dello specialista, se paziente trasfusione-dipendente
  - o Ecodoppler trans-cranico annuale e/o a giudizio dello specialista
  - o Test di funzionalita' polmonare dopo i 5 anni: biennale
- Valutazione clinica:
  - fino a sei mesi → mensile
  - Da sei mesi a 5 anni → trimestrale o semestrale
  - 5 anni → semestrale

- Visita oculistica ed odontoiatrica: annuale
- Assistente sociale: annuale e/o al bisogno
- Valutazione psicologica alla diagnosi e poi secondo necessità

### 3. Terapia

La drepanocitosi è una malattia ereditaria cronica e come tale non può essere guarita, ma pur non disponendo di farmaci che impediscano la gelificazione delle catene emoglobiniche, le sue manifestazioni possono essere adeguatamente trattate e prevenute.

I consigli di prevenzione nell'autogestione della malattia rivestono un ruolo fondamentale per evitare situazioni che portano ad una minore disponibilità di ossigeno o ne aumentano il fabbisogno e che potrebbero quindi al fenomeno della falciformazione.

E' bene che il paziente sappia di dover ricorrere alle cure ospedaliere con urgenza in caso di:

- Tosse e difficoltà respiratoria
- Febbre elevata (specie nel bambino)
- Improvviso e grave pallore intenso
- Cefalea intensa, perdita di coscienza, convulsioni
- Perdita di sangue con le urine
- Addome molto globoso e dolente
- Diarrea profusa e/o vomito incoercibile (specie nel bambino)
- Dolori che non rispondono al trattamento antidolorifico a domicilio
- Traumi oculari
- Priapismo

#### 3.1 Criteri generali per il trattamento delle crisi dolorose vaso-occlusive

Ogni distretto vascolarizzato può essere interessato da tale evento, ma maggiormente gli organi a flusso ematico più lento (osso, milza, midollare renale, fegato) o quelli ad attività metabolica più elevata. Le crisi dolorose variano per gravità e per durata.

Come detto, in condizioni di bassa tensione di ossigeno, l'HbS tende a formare polimeri che si aggregano in tactoidi responsabili della deformazione a falce dei globuli rossi, che occludono i vasi e tendono ad emolizzare, aderiscono all'endotelio vasale, che a sua volta rilascia dei mediatori della flogosi con attivazione della cascata coagulativa ed infiammatoria.

L'approccio al paziente richiede:

- Anamnesi accurata
- Definizione della sintomatologia dolorosa:
  - intensità del dolore → dolore lieve-moderato-severo quantificato utilizzando scale del dolore:
    - Scala analogico-visiva (VAS): età  $\geq$  4 anni
    - Scala FLACC, che utilizza segni visivi comportamentali: età' < 4 anni e dopo il primo mese di vita
    - Scala Confort: strumento per misurare il dolore in paziente sedato
  - localizzazione del dolore (sindrome mani-piedi, arti, addominale, alla spalla, all'anca, dolore toracico)
  - tipo di dolore
- Definizione dei sintomi associati
- Esame obiettivo: misurazione dei parametri vitali, stato di idratazione, colorito della cute e delle mucose, stato degli organi, segni di infezione
- Esami di laboratorio: emocromo con formula, reticolociti, dosaggio HbS, funzionalità epatica e renale, emogasanalisi, indici di emolisi (bilirubine, LDH, aptoglobina); emocoltura, PCR (se febbre)
- Esami strumentali: Rx torace, eventuale TC torace (se dolore toracico), Ecografia addominale

**Terapia:**

- analgesia da iniziare prima possibile (vedi tabella 1)
- idratazione e.v.

- se febbre: antipiretico
- se segni di infezione iniziare antibioticoterapia empirica
- eventuale ossigenoterapia
- eventuale trasfusione di emazie o exanguinotrasfusione di emazie o eritrocitoaferesi
- in casi complicati, sostegno psicologico

#### Idratazione

liquidi da somministrare: soluzione Na Cl 0.9% alternata a soluzione glucosata 5%

dosaggio: Bambini: 70-100 ml/Kg/die

Adulti: 5-6 litri /die

#### Terapia antibiotica

ampicillina, amoxicillina, ceftriaxone (in attesa di eventuale identificazione del germe), da somministrare a tutti i pazienti febbrili ed ai pazienti con sindrome da sequestro.

#### Trasfusione di Globuli Rossi

Occasionale:

- se crisi dolorosa grave e persistente
- se anemia marcata con Hb < 6 gr/dl
- se sequestro splenico
- se infezione grave
- se crisi aplastiche
- in preparazione ad interventi chirurgici maggiori con anestesia generale o ad esami radiologici con contrasto

Regolare:

per prevenzione di recidive a carico del SNC (stroke), ipossia cronica, dispnea, disfunzione d'organo, gravidanza, specie con complicanze nell'ultimo trimestre.

#### Exanguino-trasfusione

in caso di sindrome polmonare acuta, episodio acuto cerebro-vascolare (stroke), priapismo, shock settico, crisi dolorose persistenti, vasocclusione dell'arteria retinica, interventi chirurgici oculari, ulcere degli arti inferiori resistenti al trattamento.

#### Eritrocitoaferesi terapeutica

rappresenta una possibilità terapeutica nei centri trasfusionali dotati di un servizio di aferesi terapeutica. Come previsto dalle linee guida ASFA 2010 (grado di raccomandazione 1C), è possibile utilizzare le sedute aferetiche in caso di sindrome polmonare acuta, multiorgan failure (MOF), episodio acuto e cronico cerebro-vascolare e per la prevenzione del sovraccarico di ferro in paziente trasfusione -dipendente.

**Tabella 1:** farmaci indicati nell'analgesia

INTENSITA DOLORE	farmaco	DOSAGGIO ADULTI	DOSAGGIO BAMBINI
LIEVE 1-3	PARACETAMOLO (PARACETAMOL, TACHIPIRINA, ACETAMOL)	1 gr /4 ORE	60 MG /4 h < 1 a 120 mg/4 h 1-5 a 60 mg/4 h 6-12 a
	Acido acetilsalicilico (Aspirina, Aspegic Cemirit, Flectadol)	600 mg/ 4 h	8 mg/Kg/ 4 h
	Flurbiprofene(froben) Ketoprofene (Oki, Zepelin)	100 mg / 6 h 80-160 mg/8h	1 mg /Kg/6h 5 mg/Kg/ 8h
	Naproxene (Naprosyn)	200-500 mg/4h	10 mg/Kg/die
Moderato 4-6	Paracetamolo+/-codeina +/- FANS per os oppure e.r. oppure e.v.  Codeina  tramadolo	15-60 mg/4ore  50-100 mg/6-8 ore	0.5 mg/Kg/4ore  1-2 mg/Kg ogni 8h

INTENSO 7-10	Paracetamolo +/- codeina +/- FANS per os oppure e.r. oppure e.v.		
	Morfina	10mg/4h	o.1 mg /Kg/4h e.v.

### 3.2 Rischio infettivo

Le infezioni sono la principale causa di morte nei soggetti affetti da drepanocitosi, soprattutto nei bambini di età inferiore a 5 anni.

La maggior causa di morbilità e mortalità nei lattanti e bambini piccoli con drepanocitosi sono le infezioni invasive (sepsi e meningiti) causate da Streptococco pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, ACS da Mycoplasma pneumoniae, osteomielite e/o artrite settica da Stafilococco aureo, Salmonella, Streptococco pneumoniae.

La più temibile fra le infezioni virali è quella da Parvovirus B19, che può causare aplasia midollare per azione citotossica sui precursori eritroidi. Per la prevenzione delle infezioni da batteri capsulati, la profilassi penicillinica deve essere fatta sistematicamente dal momento della diagnosi.

In Italia non è disponibile la penicillina orale ed è perciò raccomandata la somministrazione di Benzilpenicillina benzatina i.m. ogni 21 giorni al dosaggio di 600.000 U.I. per bambini di età inferiore a 6 anni e di 1.200.000 U.I. per bambini di età superiore ai 6 anni. Per l'uso dell'amoxicillina orale in profilassi, le dosi raccomandate sono 10 mg/Kg/di per pz di età compresa tra 6 mesi e 5 anni, 125 mg/di per pz da 6 anni a 14 anni, 250 mg -500 mg /di per pz di età superiore ai 14 anni.

È controverso se sia necessario continuare la profilassi con penicillina per tutta la vita, comunque certamente fino ai 18 anni.

Il calendario vaccinale raccomandato deve essere completo di tutte le vaccinazioni previste per i bambini sani secondo il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale.

Il tessuto splenico è a lento flusso ematico ed ambiente a basso contenuto di ossigeno e favorisce quindi il processo di falcizzazione irreversibile delle emazie. Per tali ragioni la milza risulta uno dei primi organi bersaglio della drepanocitosi con deficit precoce e grave delle sue funzioni immunologiche e maggiore suscettibilità ad infezioni invasive sostenute da batteri capsulati.

Le attuali indicazioni alla splenectomia sono:

- Ipersplenismo cronico caratterizzato da splenomegalia, citopenia periferica con anemia, piastrinopenia, leucopenia, in assenza di insufficienza midollare ed assenza di citopenia autoimmune
- Pregresso episodio grave o almeno 2 episodi minori di sequestrazione splenica acuta
- Ascesso splenico
- Aumentato consumo trasfusionale in pazienti in regime trasfusionale regolare cronico

Le raccomandazioni che devono essere applicate in caso di splenectomia, per gli aumentati rischi legati alle infezioni in un soggetto splenectomizzato sono:

- Immunoprofilassi mediante vaccino coniugato anti-Haemophilus influenzae tipo b(Hib), vaccino coniugato antipneumococco 13-valente e vaccino coniugato antimeningococco, almeno 3 settimane prima dell'intervento
- Profilassi antibiotica post-splenectomia, che deve essere protratta almeno per 5 anni e, se la splenectomia è praticata nell'infanzia, proseguire almeno fino a 18 -20 anni con schemi diversi di trattamento: penicillina orale giornaliera 500 mg al di o amoxicillina oppure benzil-penicillina i.m. ogni 20-30 gg alla dose di 600.000 U.I. fino a 6 anni e poi 1200000 U. I.
- In caso di piastrinosi post-splenectomia (PLT > 800.000 ) è consigliato l'uso dell'acido acetilsalicilico alla dose di 3-5 mg/Kg/die come terapia antiaggregante piastrinica.
- Informazione adeguata del paziente sul comportamento da seguire in caso di febbre con il consiglio di iniziare subito antibioticoteraapia dopo aver prelevato emocolture e tamponi.
- profilassi antitrombotica post-operatoria con eparina per 2-4 settimane, e successivo trattamento s.c. x 3-6 mesi se trombosi venosa portale documentata
- se documentata la presenza di calcolosi della colecisti, spesso asintomatica, è consigliabile effettuare la colecistectomia in corso di splenectomia.

### 3.3 Complicanze acute

- Eventi cerebro-vascolari: stroke ischemico o stroke emorragico
- Sequestro acuto: splenico, epatico, sindrome della cintura, Acute Chest Syndrome (ACS)
- Priapismo

Gli eventi cerebro-vascolari sono una delle complicanze più temibili della SCD. Nei bambini drepanocitici il rischio di Stroke sintomatico è di circa 300 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

- Stroke ischemico :
  - o TIA (attacco ischemico transitorio)
  - o Infarto cerebrale
- Stroke emorragico
  - o emorragia intraventricolare
  - o emorragia intraparenchimale e subparenchimale

**Tabella 2.** Caratteristiche distintive dello stroke ischemico ed emorragico

STROKE	ISCHEMICO	EMORRAGICO
Picco di incidenza	2- 5 anni	20-29 anni
simptomi	Emiparesi Afasia Deficit sensitivi disturbi visivi	Cefalea grave Alterazione della coscienza sincope coma convulsioni
RM (esame di elezione)	Infarti arteria carotide interna distale, arteria cerebrale media	Emorragia sub-aracnoidea Emorragia intracerebrale
ANGIO-RM	Stenosi ,occlusioni grandi arterie intracerebrali Moya-moya grado 1-3	Dilatazioni aneurismatiche Moya-moya con collat.
Profilassi primaria	Impiego doppler (DTC)* almeno una volta l'anno	Controllo ipertensione Cautela uso steroidi Trasfusione
Profilassi secondaria	Terapia trasfusionale cronica regolare TMO allogeneico	Trasf. cronica in caso di vasculopatia/aneurisma

\*L'esame doppler transcranico (DTC) è una tecnica non invasiva che identifica restringimenti delle arterie intracraniche mediante riscontro di un pattern di alta velocità di flusso. Le limitazioni sono la dipendenza dall'operatore e la sua esperienza.

#### Terapia dell'evento acuto

- exanguino-trasfusione immediata, idratazione
- Terapia di supporto (trattare ipossia, ipotensione, etc)
- Terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare (solo in stroke ischemico )
- L'uso di corticosteroidi non è raccomandato.

#### SINDROMI DA SEQUESTRO

Le sindromi da sequestro sono causate dall'intrappolamento e distruzione delle emazie a falce all'interno dei sinusoidi splenici ed epatici, dei vasi polmonari ed addominali.

- Nel bambino di solito il sequestro è splenico, nell'adulto è epatico
- Sindrome da cintura
- Sindrome acuta polmonare (Acute Chest Syndrome)

#### Sequestro splenico

##### Acuto

Più frequente nel bambino che nell'adulto, quando la milza non è ancora sclerotica. Si realizza di solito in corso di una infezione virale o batterica e può recidivare.



Sintomatologia: febbre, pallore cutaneo, astenia, tachicardia, distensione addominale, segni di shock e collasso acuto, elevata mortalità

Criteri diagnostici: rapida anemia, reticolocitosi, splenomegalia crescente

Indagini:

- anamnesi accurata, confronto con misure precedenti della milza
- emocromo, reticolociti, esami ematochimici generali, emocoltura
- sierologia virale per Parvovirus B19 (escludere crisi aplastiche)
- gruppo sanguigno e prelievo prove crociate

Trattamento acuto:

- accesso venoso stabile da reperire subito
- trasfusione di emazie di emergenza, trattamento dello shock in emerg.
- monitoraggio del paziente e delle dimensioni della milza
- esame emocromo ogni 4-6 ore, antibiotici a largo spettro

Prevenzione secondaria:

- regime trasfusionale cronico per evitare recidiva
- splenectomia (se il pz è di età inferiore ai 2 anni si inizia regime trasfusionale e dopo i due anni di età dovrebbe essere considerata la splenectomia).

#### Cronico o Ipersplenismo

Segni: splenomegalia, citopenia non immune, splenectomia programmata

#### Sequestro epatico

Causato da sequestro dei globuli rossi nei sinusoidi epatici, meno grave del sequestro splenico, più frequente nell'adulto.

Sintomi: distensione addominale con dolore all'ipocondrio destro, epatomegalia e dolore epatico, collasso, ittero ed incremento delle transaminasi

Indagini: emocromo, reticolociti, gruppo sanguigno e prelievo prove crociate; esami ematochimici generali ed esami per escludere emolisi, epatiti, ostruzioni delle vie biliari; prove emogeniche; ecografia addominale e/o TAC, Rx torace

Criteri diagnostici: rapida anemizzazione, reticolocitosi, epatomegalia (incremento di almeno 3 cm nei bambini e 5 cm nell'adulto)

Trattamento: può essere necessaria trasfusione di emazie urgente, terapia di supporto (idratazione, sedazione del dolore), antibiotici ed O<sub>2</sub>

#### Sindrome della cintura

Addome notevolmente disteso ed epatomegalia

Addensamento polmonare basale bilaterale

Effettuare Rx torace ed Rx addome in 2 proiezioni ed in clino ed ortostatismo per escludere addome acuto da altre cause.

#### Acute Chest Syndrome (ACS)

Questa sindrome è dovuta ad infarcimento polmonare per ostruzione vasale da parte delle emazie a falce, emboli di grasso midollare etc.

Questa grave complicanza rappresenta la seconda causa di ricovero nei pazienti con drepanocitosi ed è una delle principali cause di mortalità. È più comune nei pazienti africani.

L'etiopatogenesi è multifattoriale e si diversifica a seconda dell'età:

- Infezioni (streptococco, haemophilus, stafilococco, mycoplasma p., clamidia)
- Embolia di grasso (infarto midollo osseo)
- Vasocclusione polmonare e/o ischemia /infarto
- Formazione di trombi (disfunzione endoteliale)
- Edema polmonare (oppioidi, iperidratazione, danno vascolare polmonare)
- Diminuita ventilazione polmonare (interv. chirurgici, infarti costali, oppioidi)
- Bronco-costrizione/asma

Sintomi: sintomatologia variabile, febbre, tosse, dolore toracico, ipossia, dispnea, addensamenti polmonari

Indagini: Rx torace e saturazione O<sub>2</sub> percutanea, emocromo completo, reticolociti, funzionalità epatica e renale, elettroliti, emogasanalisi, emocoltura ed altri esami colturali, PCR, sierologie virali

Terapia:

- O<sub>2</sub> in caso di ipossia, idratazione moderata (1500 ml/mq/die)

- Trasfusione di emazie se anemia e/o grave distress respiratorio
- Evitare ipoventilazione e ridotto scambio O<sub>2</sub>
- Antibiotici sempre, anche in assenza di febbre o cause infettive
- Broncodilatatori, ossido di zinco (ancora sperimentale)
- Non è indicato l'uso degli steroidi o dell'idrossiurea (indicata nella prevenzione secondaria)
- Se peggioramento, trasferimento in terapia intensiva.

## PRIAPISMO

Evento di tipo ischemico a basso flusso o veno-occlusivo per fenomeno di falcizzazione delle emazie nei corpi cavernosi. Il paziente maschio deve essere opportunamente informato della possibilità di tale complicanza per instaurare il primo trattamento. Gli episodi sono spesso semplici, della durata media di 2 ore, se prolungati dopo 4 ore consultare l'urologo.

Trattamento nelle prime 36 ore:

- idratazione, forzare la minzione
- Moderata attività fisica (passeggiate)
- Terapia analgesica del dolore
- Non usare il ghiaccio, ma applicare calore (impacchi, borsa calda)
- La procedura più efficace è la aspirazione, seguita da irrigazione di un farmaco adrenergico (adrenalina) entro 6-12 ore dall'inizio.

Trattamento dopo le 36 ore:

- ex sanguino-trasfusione

Trattamento dopo le 48 ore:

- Shunt dei corpi cavernosi

Per evitare le recidive:

trattamento con Ciproterone 50 mg /8h per 3-6 sett. o Stilbestrolo 5 mg / 8-12 h per 3-6 sett.

Una disfunzione sessuale è stata riportata nel 46% dei pazienti con storia di priapismo recidivante. Il rischio di impotenza è correlato alla durata dell'episodio.

## 3.4 Complicanze croniche

- Necrosi asettica
- Ipsersplenismo
- Calcolosi della colecisti
- Problemi renali
- Ulcere degli arti inferiori
- Crisi aplastiche

Necrosi asettica della testa del femore e dell'omero

Si verifica nella terza infanzia ed adolescenza nei 15% dei pazienti con drepanocitosi, rara dopo i 30 anni e spesso può passare inosservata se non sintomi dolorosi. Non sempre le lesioni sono radiologicamente apprezzabili, specie nelle fasi iniziali.

Sintomatologia: dolore iniziale durante il movimento e poi anche a riposo (quando c'è), limitazione funzionale dell'arto, spesso nell'abduzione della gamba e nella rotazione esterna del braccio.

È importante prevedere durante le visite di controllo un approfondimento anamnestico per cogliere eventuali segni riferibili a patologie osteo-articolari (dolore, impotenza funzionale)

Se sospetto clinico, effettuare RMN ed approccio specialistico con trattamento dell'osteonecrosi della testa del femore:

- Conservativo:
  - o trattamento del dolore (antiflogistici ed analgesici non steroidei)
  - o fisioterapia e riposo x 3-6 mesi
- Chirurgico:
  - o con decompressioni o artroplastica(trasfusioni regolari x almeno tre mesi dopo l'intervento chirurgico).

Altri problemi osteo-articolari: tumefazioni articolari per infarti peri-articolari

### Ipersplenismo

Complicanza rara nella drepanocitosi omozigote, più frequente nei pz talassemici con splenomegalia notevole, pancitopenia, reticolocitosi. È un'indicazione assoluta a splenectomia programmata.

### Calcolosi della colecisti

È quasi costante dopo i 30 anni, ma nel 30% dei soggetti è presente anche in età <10 anni. È spesso asintomatica ed è rilevata con ecografia addominale di routine

Trattamento consigliato: acidodessossicolico 5 mg/ Kg/ die in 2 somministrazioni

Se colica biliare: possibile colecistite acuta, ostruzione dotto biliare, pancreatite.

diagnosi differenziale con epatite virale, ulcera peptica, episodi vaso-occlusivi, sequestro epatico, sindrome acuta polmonare

Trattamento: reidratazione, antibiotici, analgesici, intervento chirurgico programmato se ostruzione biliare, intervento chirurgico urgente.

### Problematiche renali

La drepanocitosi è una patologia multi-organo. Il rene è particolarmente sensibile ai fenomeni vaso-occlusivi ed alla conseguente ipossia. Ciò può portare ad alterazioni strutturali e funzionali del nefrone, del glomerulo, della papilla, i cui segni più frequenti sono l'ipostenuria, l'ematuria, la proteinuria ed insufficienza renale. Nel drepanocitico in genere entro l'età di 3 anni vi è ipostenuria con eliminazione di urine in grande quantità ed a basso peso specifico e bassa osmolarità, pertanto è conseguente la predisposizione alla disidratazione.

Come conseguenza nel bambino si può avere enuresi transitoria, che tende a scomparire con l'età adulta.

Inoltre nei drepanocitici, anche eterozigoti, vi può essere ematuria a volte legata a necrosi della papilla renale, specie durante la gravidanza.

Il trattamento è il seguente: riposo a letto, apporto di liquidi, alcalinizzazione delle urine, somministrazione di acido e-aminocaproico fino a scomparsa del sintomo.

Se persiste ematuria, utile trasfondere il paziente. La nefropatia da difetto glomerulare è caratterizzata da proteinuria che può essere presente in età pediatrica e portare ad insufficienza renale.

### Manifestazioni oculari

La complicanza oculare più grave è la retinopatia proliferativa successiva a fenomeni vaso-occlusivi con conseguente ischemia delle zone periferiche della retina ed attivazione di processi di angiogenesi.

Per la diagnosi è necessario eseguire fondo dell'occhio ed esame fluorangiografico. Per la prevenzione si consiglia visita oculistica annuale anche per pazienti asintomatici. Si effettua la visita oculistica urgente in caso di trauma o sintomatologia oculare per escludere la presenza di ischemia retinica.

Trattamento specialistico precoce per indurre la regressione del tessuto neovascolare: diatermia, crioterapia, fotocoagulazione con laser, microchirurgia con rischi ischemici o emorragici, chirurgia specialistica maggiore.

### Ulcere arti inferiori

La più alta prevalenza è nell'età adulta (> 30 aa). Sono complicanze invalidanti e dolorose, che richiedono cure mediche prolungate e spesso non risolvibili del problema con sovrapposizioni batteriche. La patogenesi è legata a fenomeni vaso-occlusivi del microcircolo.

Il trattamento delle ulcere è quello standard: detersione accurata dell'ulcera, asportazione dell'escara, applicazione più volte al giorno di garze sterili imbevute di sol. fisiologica; eseguire coltura e se positiva, somministrare antibiotico specifico sia localmente che per via sistemica. Quando si forma tessuto di granulazione, usare bende all'ossido di zinco. L'applicazione di GM-CSF favorisce la formazione di tessuto di granulazione e la cicatrizzazione. Utile la trasfusione di emazie.

### Crisi aplastiche

Le crisi aplastiche fanno parte della storia naturale di tutte le anemie emolitiche croniche con depressione temporanea midollare e rapida discesa dei valori di Hb e reticolo-citopenia marcata. Spesso sono dovute a stimoli di natura prevalentemente infettiva; la più temibile è l'infezione da Parvovirus B19 per azione citotossica del virus sui precursori eritroidi.

Sintomi e prodromi: episodio febbrile aspecifico, a volte rash esantematico addominale e tumefazione articolare seguiti, dopo qualche giorno, da pallore cutaneo grave, assenza di reticolociti, Hb diminuita, aptoglobina normale, IgM specifiche

Diagnostica differenziale con crisi aplastiche che possono essere causate anche da tossine, farmaci, deficit di folati, altre infezioni.

### 3.5 Terapia farmacologica medica

Già sono stati esposti i consigli di prevenzione delle crisi vaso-occlusive, il trattamento trasfusionale, le vaccinazioni, la profilassi con penicillina, il supporto dell'acido folico, dello zinco, delle vitamine, l'idratazione e, nella gestione ordinaria del paziente drepanocitico, tutti i trattamenti tesi a prevenire le crisi vaso-occlusive e gli episodi di ACS con il fenomeno della falciformazione.

Studi in vitro hanno dimostrato nel tempo che alti livelli di HbF inibiscono la polimerizzazione dell'HbS.

L'induzione farmacologica dell'Hb F è stata sperimentata usando farmaci mielosoppressivi, citochine e butirrati.

L'unico approccio terapeutico efficace e poco tossico nell'induzione della produzione di HbF è la IDROSSIUREA (HU). Essa, attraverso l'induzione di HbF con meccanismi ancora non del tutto chiari, induce importanti variazioni, anche a livello cellulare sulla produzione delle citochine e dell'attività endoteliale. Numerosi studi clinici sono stati condotti in tutto il mondo ormai da molti anni e migliaia di pazienti con forme cliniche gravi di drepanocitosi sono trattati con successo con l'idrossiurea e non sono stati segnalati casi di tossicità severa non controllabile.

#### Dosaggio

La dose iniziale di trattamento con Idrossiurea (Oncocarbide) è di 10 mg/Kg/die per 6-8 settimane in somministrazione unica giornaliera, con monitoraggio dell'esame emocromo, della funzionalità epatica e renale circa ogni 2 settimane.

In assenza di tossicità proseguire il trattamento nel modo seguente:

Nel bambino incremento di dose fino a 20 mg/Kg/die

Nell'adulto incremento di dose fino a 2000 mg/Kg /die con aumento di 500 mg ogni settimana.

I valori massimi di HbF si raggiungono dopo 6 mesi, altrimenti è prevista la sospensione del farmaco per mancata efficacia o aderenza al trattamento.

#### Eleggibilità al trattamento: criteri di inclusione

- Più di 3 crisi dolorose /anno prolungate a domicilio o con ospedalizzazione
- Frequenti episodi di acute chest syndrome
- Priapismo resistente al trattamento standard
- Ulcere malleolari con recidiva
- Episodi di accidenti cerebro-vascolari
- Grave anemia con allo-immunizzazione

Sono esclusi pazienti con insufficienza renale od epatopatia, HIV, donne che non usano contraccettivi (a rischio di gravidanza).

Effetti della Idrossiurea:    Ridotta cellularità midollare  
                                  Ridotta eritropoiesi extramidollare  
                                  Ridotto numero dei GB,PLT, reticolociti , HbS  
                                  Aumento MCV,ematocrito, reticolociti, F-cell, eritropoietina

Sospendere il trattamento se:    mielotossicità con PMN <1000 /mm,PLT < 80.000, Hb<4.5 gr/dl  
  oppure incremento creatinina del 50% dei valori normali  
  oppure tossicità epatica.

Riprendere il trattamento con PMN>3000, PLT >150.000, reticolociti 150.000

Consenso informato da firmare da parte del paziente dopo aver ricevuto informazioni complete circa il trattamento e gli effetti collaterali.

### 3.6 Anestesia/interventi chirurgici

I pazienti affetti da drepanocitosi sono a maggior rischio di complicanze peri-operatorie specifiche (cioè direttamente correlate alla malattia) e non specifiche.

Le complicanze specifiche sono: crisi dolorose ed ACS

Le complicanze non specifiche sono: febbre, infezioni, emorragie, trombosi, embolie

Prima di ogni intervento chirurgico occorre:

- sottoporre il paziente a regime iper-trasfusionale o EEX nelle settimane precedenti per ridurre i livelli di HbS circolante intorno al 30% e portare l'Hb a 10 gr/dl
- Idratare il paziente per via endovenosa e poi orale
- Fare una profilassi antibiotica mirata in base al tipo e sede dell'intervento
- Monitoraggio dell'equilibrio acido-base per correggere un eventuale stato di acidosi, che può scatenare la falcizzazione
- Due ore prima dell'intervento somministrare 5000 U.I. di eparina a basso peso mol.s.c., continuando con tale dose giornaliera fino alla rimobilizzazione del paziente per prevenire episodi tromboembolici
- Assicurare una sufficiente ossigenazione motorizzando la PO2 durante e dopo l'intervento fino alla eliminazione completa dell'anestetico.

### 3.7 Gravidanza

Con i progressi nella gestione della drepanocitosi, gli affetti da tale patologia godono di un migliore sviluppo ed accrescimento in età pediatrica ed una migliore qualità di vita in età adulta. Tuttavia in corso di gravidanza si registra un aumentato rischio di complicanze legate alla patologia stessa: l'anemia, le sepsi, l'eclampsia, il distacco placentare, le emorragie, il parto pre-termine, il basso peso neonatale e la mortalità perinatale, gli aborti.

La coppia deve essere informata sui rischi che comporta la gravidanza. L'entità del rischio è legata alla gravità dell'anemia ed al genotipo materno.

Perciò è necessario:

- Effettuare screening per la ricerca di emoglobinopatie nel partner con determinazione del rischio di trasmissione della SCD
- Comunicare le possibilità terapeutiche in gravidanza e la possibilità di effettuare diagnosi prenatale
- Far conoscere l'importanza di un adeguato apporto nutrizionale ed idrico e la necessità di un supplemento di acido folico
- Invitare ad evitare le cause che possono indurre crisi vaso-occlusive
- Sottolineare la necessità di sospendere l'idrossiurea alcuni mesi prima del concepimento.

Per identificare segni precoci di complicanze è consigliabile effettuare esami ematochimici di base, sierologia virale, controllo cardiologico, visite ogni 2 settimane con monitoraggio P.A., incremento ponderale, esame della cervice e del fundus, terapia trasfusionale regolare se malattia severa e comunque Hb>8 gr/dl, monitoraggio ecografico alla 12,20,28,32,36 sima settimana di gestazione; nel travaglio, prevenzione della falcizzazione per perdita di liquidi.

### 3.8 Disturbi endocrini

Per quanto riguarda lo sviluppo e la crescita, se i bambini sono seguiti bene, sono nei limiti della norma. Non presentano alterazioni dell'aspetto fisico e mentale. Anche lo sviluppo sessuale, sebbene a volte in ritardo, avviene normalmente. Le ghiandole surrenali in pz con drepanocitosi sono piuttosto vulnerabili ad insulti vascolari e/o ai depositi di ferro; i livelli di cortisolo sono più bassi rispetto ai soggetti sani. Particolare attenzione quindi a cercare i segni di insufficienza surrenale. Inoltre nei pazienti con drepanocitosi si evidenzia una bassa densità della massa ossea sia in età pediatrica, che nell'adulto, più precocemente rispetto alla popolazione generale.

Maggiore è il rischio di sviluppare diabete ed endocrinopatie legate al sovraccarico di ferro nei pazienti sottoposti a trasfusioni regolari di emazie.

### 3.9 Trasfusione

Nel drepanocitico, come detto, la trasfusione di emazie il più delle volte è effettuata in modo sporadico, soprattutto nelle complicanze, e solo in specifici casi si instaura una terapia trasfusionale cronica.

In ogni caso, prima di ricorrere alle trasfusioni è necessario studiare il fenotipo antigenico eritrocitario, quanto più esteso possibile: AB0, Rh, Kel, Duffy, Kidd, Lewis, Lutheran, MNS.

I prodotti ematici devono essere sempre ottenuti da donatori volontari sottoposti ad accurata anamnesi e ad esami di laboratorio per escludere epatite B, epatite C, HIV e sifilide.

È consigliabile utilizzare sangue controllato negativo per emoglobinopatie, onde evitare di trasfondere sangue di portatori di HbS.

È necessario far firmare il consenso alla trasfusione da parte del paziente e/o genitore dopo aver ricevuto informazioni circa il trattamento e gli eventuali effetti collaterali.

Nel drepanocitico trasfuso regolarmente è stato rilevato un minore rischio di danno d'organo (cardiopatìa, epatopatìa, endocrinopatìa, fratture ossee) rispetto ai soggetti talassemici. La differente fisiopatologia della drepanocitosi potrebbe condizionare la minore gravità delle complicanze indotte dal ferro tossico:

- Nella drepanocitosi la componente infiammatoria è in grado di inibire il rilascio in circolo del ferro libero trattenendolo nel sistema reticolo-endoteliale
- Le citochine infiammatorie aumenterebbero i livelli di Epcidina e di altri mediatori del metabolismo del ferro e ridurrebbero la degradazione di antiossidanti protettivi.

Comunque tutti i soggetti affetti da drepanocitosi sottoposti a regolari trasfusioni di emazie filtrate, devono essere sottoposti al monitoraggio del sovraccarico di ferro negli organi ed iniziare terapia ferrochelante quando necessario con carico trasfusionale cumulativo di almeno 20 trasfusioni di emazie e ferritina > 1000 ng/ml con valutazione del ferro epatico e cardiaco mediante misurazione LIC (liver iron concentration) con RMT2\* o SQUID ed RMN T2\* cardiaca.

Per la scelta dei ferrochelanti ci si deve attenere ai consigli terapeutici ed al trattamento ferrochelante come per la talassemia.

### 3.10 Trapianto di midollo

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche nel drepanocitico può rappresentare una cura efficace e definitiva, ma purtroppo si tratta di una procedura abbastanza complicata e rischiosa e difficile da attuarsi per grosse difficoltà a reperire i donatori, infatti solo il 25% di questi malati dispongono di un fratello HLA identico, a sua volta non affetto da drepanocitosi.

L'aspettativa di vita di questi malati è costantemente aumentata negli anni grazie ad una adeguata profilassi e ad una terapia di supporto, a numerosi trattamenti farmacologici specie delle complicanze, alla terapia trasfusionale e ferrochelante. Le cause di morte più comuni comunque restano le infezioni, l'embolia polmonare diffusa, le trombosi dei grossi vasi e l'insufficienza renale.

A differenza della talassemia, in cui l'elevato numero di trapianti effettuati ha permesso di identificare i parametri clinici che influenzano la probabilità di successo del trapianto, nella drepanocitosi ad oggi non esistono parametri prognostici specifici per predire il rischio di fallimento del TCSE. Per il TCSE da donatore familiare HLA-identico, è riportata nelle casistiche più recenti una sopravvivenza globale post-trapianto superiore al 90%, una EFS compresa fra 82 e 86 %, una mortalità trapianto-correlata del 7-8 %, un rischio di rigetto dell' 8 -10 %, una perdita di trapianto tardiva del 5-10 % e GVHD cronica inferiore al 5 %. Rispetto alle altre emoglobinopatie, nel post-trapianto in SCD vi è una maggiore incidenza di complicanze neurologiche (episodi comiziali, emorragie endocraniche) ad oggi più ridotte per una adeguata profilassi anticomiziale, supporto trasfusionale piastrinico adeguato, monitoraggio attento di pressione arteriosa e livelli ematici di ciclosporina.

Per il trapianto da donatore volontario non consanguineo, in assenza di un donatore HLA-identico, bisogna adottare criteri di compatibilità molto rigorosi fra donatore e ricevente con tipizzazione molecolare ad alta risoluzione per ridurre in modo significativo il rischio di complicanze immuno-mediate e di complicanze fatali.

Si sconsiglia l'utilizzo di cellule staminali di sangue periferico per una maggiore incidenza di GVHD cronica. I dati disponibili sull'impiego di cellule staminali emopoietiche da sangue placentare da donatore HLA-identico e da donatore non consanguineo sono ancora scarsi per un giudizio analitico.

Per i regimi di condizionamento pre-trapianto si consiglia per la SCD quello impiegato per la talassemia, cioè:

BUSULFANO 4 mg /Kg/die ogni 6 ore x un totale di dosi 16 in 4 gg da gg -12 a -9

THIOTEPA 5 mg /Kg/die per 2 giorni ( gg -8 e -7 )

FLUDARABINA 40 mg/mq/die in inf.90 min. x 4 giorni consecutivi (dal gg -6 al -3).

Riposo nei gg -2 e -1

Infusione di cellule staminali emopoietiche al gg 0

È consigliata una profilassi anti-comiziale nei pazienti che ricevono Busulfano, la cui posologia è da modificare in base allo studio di farmacocinetica del farmaco dopo la somministrazione della prima dose.

Ad oggi nella talassemia è proposto un regime di condizionamento che prevede la sostituzione del busulfano con treosulfano. L'uso di tale regime potrebbe portare alla diminuzione della tossicità extramidollare del regime mieloablativo.

Nella profilassi della malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) in trapianti da donatore HLA-identico si impiega:



Ciclosporina 2 mg /Kg / die e.v. in 2 somm. giornaliere dal gg -3 al gg + 20-25 dal trapianto e poi per bocca alla dose di 4-6 mg /Kg /die con monitoraggio dei livelli plasmatici compresi fra 100 e 250 ng/mL, con sospensione dopo 6-8 mesi.  
Methotrexate short term 15 mg/mq e.v. in 30 minuti il gg +1; 10 mg /mq e.v. in 30 min nei gg +3 e +6 dal trapianto .  
Nella profilassi della malattia da trapianto contro l'ospite in trapianti da donatore non consanguineo, al trattamento già esposto si aggiunge ATG Fresenius 5-10 mg /kg/die e.v. oppure Genzyme 2-3 mg /Kg /die, in infusione 6-8 ore dal gg -5 al gg -3, con premedicazione di antistaminici e cortisonici.

Dopo TCSE il sovraccarico di ferro si riduce molto lentamente, perciò si raccomanda di effettuare flebotomie regolari oppure un programma di ferrochelazione, dopo alcuni mesi dal trapianto, fino a ferritina < 500 ng/mL.  
Il TCSE rimane l'unico approccio terapeutico di cura definitiva per i pazienti affetti da drepanocitosi.

### **3.11 Aspetti psico-sociali**

Il drepanocitico è in primo luogo un bambino, poi un adolescente ed un adulto. Il suo problema, come per tutti i malati cronici, è quindi crescere seguendo un percorso educativo ottimale in rapporto alla sua patologia ed alle sue complicanze, per tendere verso una progressiva indipendenza nel contesto della famiglia e della società. Occorre pertanto che durante l'età pediatrica i genitori imparino a conoscere la malattia, ad adottare tutte le misure che possano prevenire le complicanze ed a riconoscere precocemente i segni delle varie manifestazioni cliniche.

È anche utile la divulgazione di opuscoli esplicativi della malattia e le sue complicanze per i genitori, il medico di base, gli insegnanti, allo scopo di conoscere la malattia, prevenire le complicanze, farla accettare consapevolmente al paziente.

## TALASSEMIE

### 1. Inquadramento della malattia

#### 1.1 Definizione

Le sindromi talassemiche rappresentano un gruppo di disordini ereditari nei quali alterazioni genetiche eterogenee determinano l'abolizione o la riduzione della sintesi di una o più catene globiniche. Ciò determina una riduzione della sintesi globinica che insieme ai danni prodotti dall'eccesso di catene globiniche libere nel citosol degli eritroblasti conduce ad un quadro di anemia e di eritropoiesi inefficace di severità variabile. Sulla base della tipo di catena mancante o ridotta, si distinguono alfa-talassemie, beta-talassemie e delta-beta talassemie; le delta talassemie silenziose e le gamma-talassemie non hanno rilevanza dopo la nascita. Inoltre vi è un gruppo di disordini etichettati come persistenza di HbF ereditaria. Le talassemie sono malattie genetiche a carattere autosomico recessivo, per cui si distinguono le condizioni di:

- portatore sano (eterozigote)
- soggetto malato (omozigote o doppio eterozigote)

Cui corrispondono quadri clinici differenti:

- forma di gravità severa (talassemia maior)
- forma intermedia (talassemia intermedia)
- forma silente (portatore di talassemia eterozigote)

#### 1.2 Epidemiologia

Le talassemie rappresentano uno dei disordini genetici più diffusi nel mondo. Le aree geografiche in cui tali malattie sono più presenti sono il Sud-est asiatico, il Medio Oriente, l'Africa centro-settentrionale ed il bacino del Mediterraneo. In Italia prevalgono le forme di Beta-talassemia nel delta padano, in Puglia, Calabria, Sicilia e Sardegna. Gli studi di genetica hanno mostrato come le mutazioni responsabili dell'insorgenza delle sindromi talassemiche sono originate casualmente in varie popolazioni e che un criterio di selezione naturale, basato sulla maggiore resistenza alla infezione malarica delle forme eterozigoti, abbia permesso a tali patologie di affermarsi in certe aree geografiche. Inoltre i flussi migratori delle popolazioni nel tempo hanno favorito la diffusione della talassemia anche nel Nord Europa, in America ed Australia, dove la malattia era quasi sconosciuta. Il numero di nuovi nati affetti per anno è compreso fra 300.000 e 500.000, pari a 5 casi ogni 10.000 abitanti (malattia rara). In Italia i portatori sani di talassemia sono circa 2,5 milioni, mentre i malati di talassemia maior sono circa 7.000.

Nel già citato censimento svolto nel Lazio nel 2005 sono stati individuati 227 affetti da talassemia maior, distribuiti in 11 strutture pubbliche di cui solo 5 sono accreditate; il centro di riferimento regionale di tali patologie è presso l'ospedale S. Eugenio, dove si curano il 50 % di tali pazienti.

Nel Lazio, nel 1954, nacque il Centro Studi di Microcitemia di Roma, grazie al lavoro dei dott. Ezio Silvestroni ed Ida Bianco. Il Centro ha giocato un ruolo importante nella prevenzione e cura di tali patologie con screening, anche scolastici, per l'individuazione dei portatori sani.

L'incremento di nuovi casi è una diretta conseguenza dell'andamento dei flussi migratori e pone al SSN l'obbligo di incrementare l'opera di prevenzione per tali patologie e di direzionarla anche alle popolazioni straniere che lavorano in Italia.



## 2. Diagnosi

### 2.1 Indicazioni all'approfondimento diagnostico

I soggetti che meritano un approfondimento diagnostico allo scopo di procedere poi alla individuazione della malattia e delle sue cure sono:

- familiari di portatori noti o di malati già individuati
- soggetti in età pediatrica e/o adulta affetti da anemia micro/normocitica da causa sconosciuta
- coppie in età fertile in cui almeno un componente presenti anemia microcitica da causa non nota o sia portatore accertato di sindromi talassemiche
- coppie a rischio (familiarità per talassemia, familiarità per emoglobinopatie,...) con gravidanza già in corso

In tutti i casi le origini geografiche dei soggetti possono a volte essere l'indicatore di ulteriore approfondimento diagnostico, anche solo allo scopo di individuare portatori sani di tali patologie.

### 2.2 Criteri diagnostici

L'espressione fenotipica delle sindromi talassemiche è estremamente eterogenea. Tre sono i quadri clinici più frequenti:

- Soggetto portatore del tratto talassemico o microcitemia: clinicamente asintomatico.  
Deve essere diagnosticato attraverso esami di laboratorio ai fini del counselling genetico. La microcitemia è caratterizzata da microcitosi ed ipocromia dei globuli rossi con lieve anemia.
- Talassemia intermedia: Hb compresa fra 7 e 9 gr/dl.  
È caratterizzata clinicamente da astenia, pallore, subittero, facies talassemica, epatosplenomegalia ed alterazioni scheletriche. Età di presentazione > 2 anni
- Talassemia major  
Caratterizzata clinicamente da pallore, astenia, alterazione della facies, ispessimento delle ossa craniche, alterazioni dello scheletro (tronco corto, platispondilia). L'età di presentazione è nel primo anno di vita.

L'identificazione del soggetto portatore del tratto talassemico avviene grazie al riscontro all'esame emocromocitometrico di microcitosi (MCV <80 fl) e/o ipocromia delle emazie (MCH < 27 pg), con stato del ferro normale, nell'adulto.

Nell'età pediatrica i valori di MCV e di MCH si discostano dall'adulto con i seguenti valori per fascia di età:

ETA'	MCV (fl)	MCH (pg)
6 mesi	70	25
1 anno	71	23
2-6 anni	73	24
6-12 anni	75	25

Diagnostica di laboratorio

- esame emocromocitometrico
- striscio di sangue periferico
- Reticolociti, sideremia, transferrina, ferritina, GOT, GPT, bilirubina totale e frazionata, LDH, aptoglobina, test di Coombs diretto/indiretto
- High performance liquid chromatography(HPLC) delle frazioni emoglobiniche
- analisi molecolare dei geni globinici

È possibile la diagnosi prenatale sui villi coriali o con l'amniocentesi. L'identificazione precoce dei soggetti affetti da talassemia facilitano l'attuazione di una profilassi indispensabile per evitare complicanze prima dello sviluppo. I soggetti diagnosticati sulla base dei dati biochimici come "portatori eterozigoti di tratto talassemico" non necessitano di ulteriori indagini molecolari tranne che nel caso di:

- coppie a rischio (2 portatori)
- giovani coppie in cui uno è portatore e l'altro con valori ematologici ai limiti della norma per età e sesso con stato del ferro normale
- adulto con tratto talassemico diagnosticato, in cui il fenotipo ematologico si aggrava nel tempo.

L'indagine genetica deve essere sempre eseguita nei pazienti affetti da sindrome talassemica maior ed intermedia diagnosticata con gli esami biochimici consigliati.

Esami diagnostici di completamento ai fini di un migliore inquadramento clinico

- ecografia dell'addome per valutazione fegato, milza e colecisti e vie biliari
- ecocardiogramma

## 2.3 Follow-up

Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico :

Prima di iniziare le trasfusioni di emazie:

- Determinazione del gruppo sanguigno e sottogruppi
- Determinazione del genotipo eritrocitario (ABO, Rh, Kell, Kidd, Duffy, Mnss)

Durante la terapia:

- Emocromo, glicemia, azotemia, creatinina, GOT, GPT, Bilirubina T/D, reticolociti, calcemia, fosforemia, elettroliti, ferritina: ad ogni seduta trasfusionale.
- Controllo immunizzazione: con prove di compatibilità a ciascuna seduta trasfusionale
- Sorveglianza infettivologica: Monitoraggio virale ogni 6-12 mesi
- Indagini endocrinologiche: a partire dai 10 anni di vita
- Esami di coagulazione e Screening trombotico secondo necessità ed in gravidanza
- Monitoraggio dell'intake del ferro trasfusionale (mg/Kg/di): semestrale/annuale
- Monitoraggio del regime trasfusionale: calcolo dell'introito di sangue in ml/anno/ peso paziente
- Calcolo dell'Iron Intake trasfusionale: quantità di sangue trasfusa in ml x Ht(%) x 1.08/Peso pz/giorni
- Ecografia addominale: annuale, salvo complicanze
- Monitoraggio cardiaco annuale: ECG, visita cardiologica, ecocardio, Holter cardiaco 24h ed holter pressorio 24 h, salvo peggioramento clinico e/o complicanze
- Monitoraggio LIC (liver iron concentration): in giovani ed adulti mediante RM /Squid epatica ogni 2 a. Se valori <7 mg/gr p.s. consigliati biopsia epatica, fibroscan
- Monitoraggio cardiaco RMN T2\*: consigliato annualmente e/o 2 anni, più frequente se variazioni terapeutiche
- Visita oculistica: annuale
- Esame audiometrico: annuale per valutazione deficit neurosensoriale
- Monitoraggio endocrino con test dinamici: annuale

Elenco degli specialisti da coinvolgere:

Cardiologo, epatologo, endocrinologo, oculista, ortopedico, chirurgo, otorinolaringoiatra, ginecologo, radiologo, psicologo.

## 3. Terapia

La malattia, se non trattata, porta a morte nella prima infanzia per infezioni e cachessia secondaria al grave stato anemico. La correzione dell'anemia necessita di un regolare regime trasfusionale per tutta la vita, che cancella in pratica tutte le stigmate cliniche del soggetto omozigote.

Il trattamento raccomandato per la talassemia comprende regolari trasfusioni di sangue ogni 2-4 settimane.

Inevitabilmente tale trattamento comporta un sovraccarico di ferro in quanto ogni unità di sangue trasfuso contiene 200 mg di ferro, che con il tempo si accumula nei vari organi. Inoltre questo trattamento si associa alla possibile trasmissione di infezioni virali

### 3.1 Terapia trasfusionale

La trasfusione si effettua con concentrato eritrocitario, filtrato e leucodepleto, che in casi selezionati è sottoposto a lavaggio. Vengono mantenuti valori di Hb pre-trasfusionale compresi fra 9 e 9,5 gr/dl (nei bambini Hb compresa fra 9.5-10 gr /dl).

Non sono previste interruzioni del regime trasfusionale salvo che per il buon esito di un trapianto di midollo, che libera definitivamente dalla malattia.

Il sangue trasfuso deve essere di elevata qualità, provenire da donatori regolari e selezionati. La quantità di GR da trasfondere in ogni seduta è stabilita in base a:

- aumento di Hb necessario
- peso del paziente
- ematocrito (Ht) dell'unità da trasfondere

Prima di intraprendere la terapia trasfusionale il paziente deve essere tipizzato per gli antigeni eritrocitari C, c, E, e, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, Lutheran, MNS, per aiutare ad identificare e caratterizzare gli anticorpi in caso di successiva immunizzazione.

Tutti i pazienti con talassemia devono essere trasfusi con sangue ABO e Rh (D) compatibili. Prima di ogni trasfusione è necessario eseguire una reazione e lo screening per nuovi anticorpi. Prima di iniziare la terapia trasfusionale è necessario sottoporre il paziente ai test virologici di rito per HIV, epatiti, citomegalovirus, EBV. Il controllo dell'assetto immuno-ematologico deve essere ripetuto almeno una volta l'anno.

È necessario far firmare il consenso informato alla trasfusione al paziente e/o genitori dopo averli informati su eventuali rischi ed effetti collaterali.

#### Reazioni avverse:

Le reazioni avverse più comuni sono:

- Reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche
- Reazioni allergiche
- Reazioni emolitiche acute
- Anemia emolitica autoimmune
- Reazioni trasfusionali tardive
- Trasmissione di agenti infettivi

### **3.2 Terapia ferrochelante**

La terapia ferrochelante rappresenta il secondo importante presidio per il trattamento clinico dei pz affetti da talassemia, dopo la terapia trasfusionale. Le principali cause di sovraccarico marziale sono le ripetute trasfusioni di emazie e l'aumentato assorbimento intestinale del ferro. Poiché il nostro organismo non possiede meccanismi fisiologici che permettono di eliminare il ferro in eccesso, lo scopo della terapia ferrochelante è quello di impedire l'accumulo e la comparsa di ferro libero tossico con successivo danno d'organo.

Tre sono gli obiettivi della terapia ferrochelante:

- Mantenere un corretto bilancio del ferro con valori tissutali ottimali
- mantenere un effetto di chelazione continua per ottenere una rimozione del pool di ferro labile intracellulare(LIP) ed extracellulare(NTBI)
- Mantenere un ampio margine terapeutico di sicurezza

Per contrastare e limitare l'accumulo di ferro negli organi negli anni '70 sono stati messi a punto dei farmaci chelanti del ferro, primo fra essi la Deferoxamina (Desferal), farmaco ampiamente utilizzato in infusione s.c. con microinfusore dopo gli anni '80. Tale trattamento ha prodotto un significativo miglioramento della sopravvivenza dei pz ed una riduzione delle complicanze cardiache, epatiche ed endocrine. Per molti anni la Deferoxamina somministrata in infusione continua sottocute con microinfusore in media 12 ore al dì per 6 /7 giorni è stato il trattamento ferrochelante di prima scelta.

Dagli anni '90 in poi la ricerca ha prodotto farmaci ferrochelanti da assumere per via orale e sono stati identificati 2 composti disponibili oggi sul mercato europeo: il Deferiprone (Ferriprox) ed il Deferasirox (Exiade).

La terapia ferrochelante dovrà essere iniziata quando si evidenzia un iniziale sovraccarico di ferro trasfusionale dopo circa 10-12 trasfusioni di emazie e/o quando si rileva un valore di ferritina  $\geq 1000$  ng/ml, anche se il solo valore di ferritina ad oggi non rispecchia la reale gravità della siderosi secondaria; altre misurazioni dell'accumulo di Fe quali la LIC (liver iron concentration), la RMN T2\* cardiaca ed epatica, lo Squid epatico insieme alla ferritina ed alla sideruria danno una stima più precisa del grado di accumulo di ferro negli organi.

Scopo della terapia ferrochelante è mantenere la ferritina  $< 1000$  ng/dl, la LIC  $< 7$  mg/gr di fegato peso secco e la RMN cardiaca T2\*  $> 20$  sec. Tali parametri oggi sono considerati ottimali per evitare il rischio di danno ed insufficienza d'organo. Tuttavia anche nei pazienti ben chelati si può avere un sovraccarico di ferro, specie epatico e /o cardiaco.

La scelta del farmaco dipende dall'entità del sovraccarico marziale e dalle sue conseguenze cliniche, dall'età del soggetto, da eventuali controindicazioni per possibili effetti tossici prodotti dai farmaci stessi sul paziente.

Il trattamento scelto va sempre discusso con il paziente o i genitori, se minore, al fine di ottenere la maggiore conoscenza ed adesione individuale al programma di trattamento.

La sospensione temporanea della terapia ferrochelante si impone in corso di infezioni acute intercorrenti o per valori di ferritina particolarmente ridotti (ferritina < 500 ng/ml).

Infine la terapia combinata di farmaci ferrochelanti è da riservare a casi selezionati in cui si individua grave sovraccarico marziale cardiaco e/o epatico (RMN T2\* <10 sec, LIC < 7mg/gr di fegato peso secco), e/o scompenso cardiaco clinicamente evidente.

#### Dosaggi

Deferoxamina (DFO)(Desferal): 30-60 mg/Kg/die x 5-7gg/sett. sotto cute o in infusione continua (12 h) con microinfusore

Deferiprone (DFP) (Ferriprox): 75 mg/Kg/di x bocca in 3 dosi x7gg/sett. (eta' > 6 anni )

L'impiego del DFP deve prevedere regolari controlli dell'emocromo ogni 7-10 gg per rischio di sviluppo di neutropenia/agranulocitosi

Deferasirox (DFX) (Exjade): 20-30 mg/Kg/di x 7 gg /7 in una unica dose giornaliera (fino a 40 mg/Kg/die) (eta' > 2 anni).

TERAPIA COMBINATA: uso di 2 farmaci combinati giorno/notte (deferoxamina+deferiprone) in caso di grave sovraccarico di ferro e/o scompenso cardiaco con dosi ordinarie.

Supporto giornaliero di folati secondario al fabbisogno aumentato dovuto alla eritropoiesi inefficace.

### **3.3 Complicanze**

Sono osservate nelle sindromi talassemiche come complicanze secondarie del sovraccarico di ferro nel corso degli anni e conseguenze riferibili ai meccanismi fisiopatologici della stessa malattia ed in gran parte secondari alle trasfusioni. Gli organi più colpiti sono il fegato, il cuore e le ghiandole endocrine.

#### Complicanze cardiologiche

Trattamento con Ace-inibitori, beta-bloccanti, digossina, diuretici, inibitori della angiotensina.

La terapia è valutata dallo specialista in base alla evidenza e gravità della disfunzione cardiaca monitorizzata con ECG ed ecocardiogramma. È associata alla terapia ferrochelante combinata intensiva e.v. continua.

La cardiopatia ancora oggi rappresenta la prima causa di morte del paziente talassemico. Ha spesso cause multifattoriali: anemia, accumulo di ferro ed in alcuni casi pericarditi e miocarditi. Spesso quando compaiono i segni clinici, il danno d'organo è molto avanzato e lo scompenso cardiaco può essere refrattario al trattamento.

#### Complicanze endocrine

##### Bassa statura, scarso accrescimento:

- escludere altre patologie ossee ed effetti tossici legati al trattamento chelante
- valutare ogni 6 mesi la velocità di crescita secondo valutazione Tanner

Indagini: TSH, FT4 , LH, FSH, testosterone, beta2-estradiolo, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, IGF1, età ossea, test di stimolazione con GH.

Terapia: eventuale trattamento con ormone della crescita ricombinante (rh-GH 0.5-1.0 UI /Kg /sett.per 1-2 anni), su prescrizione dello specialista endocrinologo.

##### Ipotiroidismo:

Indagini: dosaggio TSH, FT4, età ossea, ecografia tiroidea

Terapia: sostitutiva con L-tiroxina

##### Iparatiroidismo:

Evidenza di ipocalcemia ed iperfosforemia

Indagini: dosaggio del calcio magnesio e fosforo plasmatici, calcio e fosforo urinari; dosaggio Paratormone (PTH)

Terapia: Calcitriolo 0.25-1.0 mg/di con suppl. di Ca

##### Diabete mellito:

Indagini: Glicemia basale e post prandiale 2 h, curva glicemica, Test del carico orale di glucosio patologico

Terapia: Insulinica al bisogno

Il controllo metabolico con la terapia sostitutiva è difficilmente raggiunto dal talassemico diabetico.

#### Ipogonadismo:

Indagini: test di stimolazione con GH; TSH, FT4, LH, FSH, estradiolo o testosterone; ecografia pelvica per ovaie ed annessi; età ossea. Se necessario, test di stimolo gonadotropinico

Terapia: Etinilestradiolo/estro-progestinici nelle femmine; Testosterone depot nei maschi

#### Osteoporosi/osteopenia:

Indagini: Dosaggio calcio e fosforo plasmatico, fosfatasi alcalina. Dosaggio vitamina D. Ecrezione urinaria 24 h del calcio. Dosaggio zinco plasmatico. Mineralometria ossea computerizzata (DEXA). Se necessario, Rx rachide in 2 proiezioni e/o RM scheletrica

Terapia: Supplementazione di Calcio e vitamina D; Esercizio fisico, astensione dal fumo ed alcool; bifosfonati.

#### Ipocorticosurrenalismo:

Indagini: Dosaggio cortisolo basale; Test di stimolo con ACTH

Terapia: trattamento con idrocortisone in condizioni di stress

#### Complicanze epatiche

Il danno epatico nel talassemico è secondario ad accumulo di ferro e/o ad epatite virale a trasmissione parenterale. Le misure preventive volte a minimizzare il rischio dell'epatite C post-trasfusionale includono una accurata selezione dei donatori volontari e lo screening per HCV nei donatori di sangue.

L'infezione acuta è generalmente a decorso benigno, spesso asintomatica ed anitterica. L'epatite fulminante è rarissima.

L'infezione cronica si sviluppa nell'85% dei casi, portando ad una malattia epatica cronica.

Per l'epatite B, i programmi vaccinali, lo screening per HBsAg nei donatori di sangue ed altre misure, hanno portato ad una significativa riduzione dell'infezione per epatite B nella maggior parte dei paesi dell'Europa ed America del Nord, rimane un grosso problema per i paesi in via di sviluppo.

Indagini: monitoraggio funzionalità epatica e marcatori sierici dei virus epatotropi; ecografia epatica (1-2 volte l'anno); Fibroscan epatico (1-2 volte l'anno); sierologie Epatiti A-B-C semestrale o annuale. Se anti-HCV positivo dosaggio HCV-RNA, se HCV positivo: follow-up di almeno 6 mesi; effettuare Squid Epatico, RM epatica, biopsia epatica

Terapia: trattamento con Interferone e ribaverina

Alfa-IFN ricombinante o linfoblastoide 3 MU/mq x 3 volte /sett. X 6 - 12 mesi

Ribaverina 1000-1200 mg /die per bocca in associazione ad alfa-interferone

Regolare controllo dell'emocromo per identificare neutropenia o trombocitopenia: interrompere se GN < 1000

Possibilità di emolisi marcata con un incremento della necessità trasfusionale del 30% ed incremento della terapia ferrochelante.

L'efficacia della terapia con alfa-interferone (ITF) e ribavirina nelle epatiti HCV correlate è legata alla riduzione e negativizzazione della replicazione virale e di conseguenza dell'attività necro-infiammatoria. Gli scopi principali sono l'abbattimento dell'infezione, la prevenzione dell'evoluzione in cirrosi e dell'insorgenza dell'epatocarcinoma.

### **3.4 Vaccinazioni consigliate**

Il bambino talassemico deve essere sottoposto al calendario completo consigliato dal Piano Nazionale prevenzione Vaccinale. In caso di splenectomia programmata per splenomegalia e/o ipersplenismo, sono consigliati almeno un mese prima i seguenti vaccini, se non già effettuati: vaccino coniugato anti-Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vaccino coniugato antipneumococco 13-valente e vaccino coniugato antimeningococco C.

Dopo splenectomia effettuare profilassi con Benzil-Penicillina i.m., ogni 21 gg alla dose 600.000 UI fino a 6 anni, 1200.000 UI almeno fino a 18 anni e comunque per almeno 5 anni dalla splenectomia e richiami vaccinali nel tempo.

### **3.5 Interventi chirurgici**

- Splenectomia
- Calcolosi della colecisti

Un ottimo regime trasfusione riduce notevolmente la volemia ed evita l'eccessivo ingrandimento del volume splenico, tuttavia in alcuni pazienti dopo il decimo anno di vita, si può instaurare un ipersplenismo che è indicazione primaria alla splenectomia nella talassemia. I segni di ipersplenismo sono la riduzione progressiva dei livelli di Hb >7g/dl, leucopenia WBC < 3000, piastrinopenia (PLT < 150.000 con incremento del consumo trasfusionale). Altra indicazione alla splenectomia è l'incremento di volume della milza, con ingombro meccanico addominale e rischio elevato di rottura

spontanea. La splenectomia offre anche l'occasione di esplorare l'aspetto macroscopico del fegato e di effettuare biopsia epatica per la valutazione quantitativa dello stato del ferro e la valutazione istologica in caso di epatite cronica. Se si documenta preventivamente la presenza di calcolosi della colecisti, spesso asintomatica, si consiglia di effettuare tale intervento in concomitanza con la splenectomia.

In ogni caso ed in qualsiasi età la splenectomia nella talassemia oggi è presa in considerazione con molta cautela rispetto al passato per i diminuiti rischi della terapia trasfusionale e la migliore conoscenza degli effetti a lungo termine della splenectomia (rischio infettivo, rischio trombotico).

### 3.6 Pseudoxantoma elasticum

Si tratta di un disordine del tessuto connettivo a carico di vari organi ed apparati. All'esame istologico le fibre elastiche mostrano restringimenti, fratture e calcificazioni della lamina elastica interna delle arterie. A parte alcune forme sporadiche, la trasmissione più frequente è quella autosomica recessiva. Il gene è stato mappato sul cromosoma 16p13. Nella talassemia tale disordine non è a carattere ereditario. La sintomatologia è propria del talassemico adulto e comincia a manifestarsi dopo i 20 anni.

Organi interessati sono:

- la cute con papule giallastre, rilievi bianco-giallastri e pliche, presenti bilateralmente sul collo, sulla nuca, al livello ascellare ed alle pieghe dei gomiti e delle ginocchia, all'inguine.
- A carico del SNC possono esservi alterazioni secondarie alla ipertensione arteriosa ed alla alterazione della parete dei vasi arteriosi con maggiore rischio emorragico.
- Nell'occhio vi possono essere le cosiddette strie angioidi retiniche con conseguente calo visivo fino alla cecità
- A carico dell'apparato digerente si possono verificare emorragie
- Comparsa di alterazioni dell'apparato vascolare
- Complicanze a carico del cuore con infarto del miocardio per precoce danno aterosclerotico coronarico con calcificazioni valvolari specie della mitrale, e dell'endocardio atriale con conseguente cardiopatia restrittivo-dilatativa e scompenso cardiaco.

Si consiglia un regime di vita sano con controlli cutanei ed oculari (fundus).

Non è stata descritta correlazione con la gravità del quadro ematologico ed ancora si conosce poco sulla epidemiologia ed eziopatogenesi delle alterazioni del tessuto elastico nel talassemico; è necessaria comunque una maggiore sorveglianza dell'apparato cardiovascolare per le temute complicanze che si possono verificare.

### 3.7 Gravidanza

Ormai molti talassemici adulti sono anche genitori e la gravidanza è stata già affrontata da molte talassemiche omozigoti. È opportuno, prima di intraprendere una gravidanza, valutare:

- se il partner è portatore sano di talassemia o emoglobinopatia
- Il sovraccarico di ferro
- Il rischio trombotico
- Il rischio cardiologico

Nelle gravidanze programmate si consiglia di effettuare, nei mesi che precedono il concepimento, una intensificazione della chelazione, dovendo poi interrompere tale trattamento dal concepimento al quinto mese di gravidanza.

Nelle talassemie intermedie, sottoposte a trattamento con Idrossiurea, si deve sospendere tale terapia almeno sei mesi prima della gravidanza (per il rischio teratogeno) ed intensificare la terapia trasfusionale durante la gravidanza nella forma severa.

### 3.8 Talassemia intermedia

È un quadro clinico ad ampio spettro di variabilità applicato a quei pazienti con fenotipo talassemico lieve-moderato, in grado di mantenere spontaneamente livelli di Hb eguali o superiori a 7 gr/dl senza regolare fabbisogno trasfusionale, in assenza di fattori aggiuntivi determinanti.

La sintomatologia clinica è simile alla talassemia major, ma la sua comparsa è più tardiva (> 2 anni). Le indagini diagnostiche di primo e secondo livello sono le stesse che per la talassemia maior.

- Il fenotipo ematologico del malato è caratterizzato da: anemia emolitica ipocromica, micro-normocitica con eritroblastosi e reticolocitosi, normale oppure aumentata HbA2 con incremento variabile di HbF.
- Il fenotipo severo della talassemia intermedia è caratterizzato da: Hb >7 gr/dl <9 gr/dl, marcata eritropoiesi inefficace, splenomegalia, deficit di accrescimento, modifiche ossee. Si verifica in persone che possiedono il



genotipo severo in presenza di determinanti genetici "attenuati" o di alleli lievi.

- Il fenotipo lieve della talassemia intermedia è caratterizzato da: Hb 9-10 gr/dl, lieve splenomegalia, segni di modesta eritropoiesi inefficace, composti genetici a fenotipo lieve. È consigliabile, prima della pubertà, trasfusione regolare di emazie per prevenire le complicanze quali il deficit di accrescimento, l'espansione midollare, le deformazioni ossee, la splenomegalia.

Dopo la pubertà nel fenotipo severo possono essere presenti le seguenti complicanze: masse di eritropoiesi extramidollare, emosiderosi, ulcere malleolari, epatopatia, cardiopatia dilatativa, calcolosi della colecisti, osteoporosi, trombofilia con eventi trombotici polmonari e cerebrali legati ad ipercoagulabilità, endocrinopatie, ipertensione polmonare, pseudo xantoma elasticum.

Approccio terapeutico nel fenotipo severo:

- Se necessario splenectomia
- Trattamento con Idrossiurea, se risposta assente dopo splenectomia; valutare tale trattamento (soprattutto se masse di eritropoiesi ectopica)
- Opportunità di riconsiderare la terapia trasfusionale, se non risposta alla splenectomia ed al trattamento con Idrossiurea tenendo conto dei rischi di allo-immunizzazione. Per tale rischio è sempre necessario, prima della terapia trasfusionale, effettuare tipizzazione eritrocitaria dei sottogruppi (Rh, Kell, Kidd, Duffy, Lewis, Lutheran, MNS).

Per le masse di eritropoiesi extramidollare si consiglia approfondimento e follow-up con TAC e/o RM. Se sono di tessuto eritropoietico attivo ed in sedi a rischio, effettuare trattamento trasfusionale cronico e trattamento con idrossiurea. La radioterapia si effettua in condizioni di emergenza.

**3.9 Trapianto di midollo**

Nel corso degli anni, dal 1965 ad oggi, la curva di sopravvivenza del paziente talassemico mostra un incremento notevole grazie all'ottimizzazione del regime trasfusionale e della ferro-chelazione con notevole miglioramento della qualità ed aspettativa di vita attesa. Nonostante tutto però il talassemico è un paziente cronico con rischio di mortalità per cause cardiache ed infezioni tutt'ora presenti.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) da donatore familiare aploidentico quindi è considerata opzione terapeutica curativa definitiva per le sindromi talasemiche, rendendole libere dalla dipendenza trasfusionale. Fin dal 1981 sono stati effettuati nel mondo centinaia di trapianti, impiegando per la maggior parte dei casi un donatore familiare HLA compatibile con, ad oggi, probabilità di riuscita del 95% nella prima classe di rischio, ma con un rischio di complicanze fatali per il 5 % dei casi.

Nel corso degli anni sono stati identificati fattori di rischio in grado di predire il rischio di complicanze associate al TCSE con individuazione di 3 classi di rischio ai fini del trapianto:

	Classe 1	Classe 2	Classe 3
Epatomegalia	<2cm	Uno solo oppure associazione di 2 su 3 fattori di rischio	>2cm
Fibrosi portale	no		Si
Chelazione	regolare		irregolare

Nelle classi 2 e 3 le probabilità di sopravvivenza libera da malattia e rigetto diminuiscono, quantificate per la classe 2 circa 80% e per la classe 3 al 65-70%.

Il problema maggiore è che solo il 25-30% dei pazienti talasemici candidabili al trapianto dispone di un donatore compatibile.

La creazione dei registri dei donatori volontari di trapianto di midollo ha permesso che un'altra quota di malati potessero accedere al trapianto. Bisogna in questo caso adattare criteri di compatibilità molto rigorosi fra donatore e ricevente con tipizzazione molecolare ad alta risoluzione per i loci di prima e seconda classe del sistema HLA, ciò ha permesso di ottenere risultati in termini di guarigione sovrapponibili a quelli riportati nel trapianto da donatore HLA compatibile, riducendo il rischio di complicanze immuno-mediate e complicanze fatali. È importante impiegare cellule staminali midollari, invece che da sangue periferico, per ridurre il rischio di sviluppare malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) acuta e cronica. Ad oggi vi è un ampio consenso, anche nella talassemia, al trapianto di progenitori emopoietici ottenuti dal sangue placentare per maggiore attecchimento, maggiore capacità di ricostituire il sistema emopoietico, ridotto rischio di complicanze immunologiche post-trapianto (rischio di GVHD acuta o cronica), con abbattimento della mortalità trapianto-correlata. Dopo anni di regime di condizionamento pre-trapianto con Busulfano e Ciclofosfamide nel talassemico, oggi è consigliato il seguente schema:

- Busulfano 4 mg /Kg/die ogni 6 ore x un totale di 16 dosi in 4 giorni , da gg-12
- Thiotepa 5 mg /Kg/die x 2 giorni (gg -8 e - 7)
- Fludarabina 40 mg/mq/die in infusione 90 min. x 4 giorni (dal gg-6 al - 3)

È consigliata una profilassi anti-comiziale nei pazienti che ricevono Busulfano, la cui posologia è da modificare in base allo studio di farmacocinetica del farmaco, dopo l'assunzione della prima dose.

Oggi è inoltre proposto un regime di condizionamento che prevede l'uso del Treosulfano invece del Busulfano, che ridurrebbe la tossicità extramidollare del regime mieloablativo.

Nella profilassi della malattia da trapianto contro l'ospite in trapianti da donatore HLA identico si somministra:

CICLOSPORINA alla dose 2 mg /Kg/die e.v. in 2 somm. giornaliere da gg -3 al gg +20-25 dal trapianto e poi assunzione per via orale alla dose di 4-6 mg /Kg/die con monitoraggio dei livelli plasmatici compresi fra 100 e 250 ng/ml con sospensione di tale trattamento dopo 6-8 mesi

METHOTREXATE short term alla dose di 15 mg/mq e.v. in 30 min. il gg+1 e poi 10 mg/mq e.v. in 30 min. nei gg +3 e + 6 dal trapianto.

Invece nel trapianto da donatore non consanguineo, la profilassi della malattia da trapianto contro l'ospite è la stessa ma si aggiunge ATG Fresenius 5-10 mg/Kg/die in infusione 6-8 ore dal gg-5 al gg-3.

Dopo il TCSE il sovraccarico di ferro si riduce molto lentamente, perciò si raccomanda di sottoporre il paziente dopo alcuni mesi dal trapianto a flebotomie regolari oppure ad un programma di ferro chelazione che consenta di portare la ferritina <a 500 ng/ml

### **3.10 Supporto psicologico**

Le talassemie sono malattie croniche e spesso necessitano di un sostegno psicologico per le importanti ripercussioni sulla famiglia, sullo sviluppo emotivo del paziente, dapprima bambino, poi adolescente ed infine adulto.

Il suo problema è quello di crescere con l'aiuto della famiglia, del medico curante, dello psicologo, seguendo un percorso educativo ottimale e tendere verso una progressiva indipendenza, sviluppare le proprie competenze e capacità ed infine divenire una persona adulta normale, autonoma, in grado di gestire la sua malattia e le problematiche che ne derivano.

La famiglia deve essere dapprima sostenuta nel ridefinire una modalità per affrontare il futuro in modo positivo rimuovendo il senso di colpa determinato dalla malattia genetica. Essa deve essere aiutata a partecipare attivamente ad affrontare problemi organizzativi evitando l'isolamento ed entrando a far parte della "famiglia talassemica" e realizzando in varie forme il fenomeno dell'associazionismo.

La partecipazione attiva attraverso le associazioni assume un forte valore positivo, quando riesce a realizzare il concetto di "alleanza terapeutica" fra famiglia, malato ed operatori sanitari.

Il supporto psico-sociale è una parte integrante del trattamento globale del paziente talassemico. Idealmente il trattamento delle emoglobinopatie richiede l'impiego di un team multidisciplinare: il medico curante, i consulenti specialisti lo psicologo e/o lo psichiatra, l'infermiere, l'assistente sociale.



## 4. Implementazione del PDTA

Gli appuntamenti per la prima visita possono essere prenotati dalla segreteria del Centro di Riferimento situato presso il Dipartimento di Ematologia Oncologia e Medicina Trasfusionale dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù telefonando al numero 0668592129. Questa modalità vale per le visite non urgenti. Per le urgenze il paziente può recarsi presso il DEA dell'Ospedale dove verrà visitato dall'Ematologo di guardia. È attiva una guardia Ematologica 24H /24.

In caso di sospetto di patologia emorragica congenita il paziente eseguirà successivamente in regime di DH o di ricovero ordinario gli approfondimenti diagnostici necessari che prevedono gli esami ematici emocoagulativi, esami radiologici, consulenze multispecialistiche ed eventuali terapie.

In caso di diagnosi di patologia emorragica congenita di tipo grave verrà pianificato un programma di infusione del fattore carente di profilassi presso il Centro o a domicilio una, due, tre volte a settimana a seconda del fenotipo clinico.

I pazienti con carenze moderate o lievi che vengono trattati a domanda, eseguono una visita di controllo ogni sei mesi/ un anno.

A tutti i pazienti viene comunque fornito un numero di telefono cellulare da contattare in caso di urgenza.

Il Centro collabora attivamente con la Sezione Laziale dei pazienti emofilici, con la Federazione Nazionale (FEDEMO).

### Aspetti assistenziali

Il centro fornisce la certificazione necessaria per la richiesta di esenzione sia in caso di diagnosi sospetta (codice R99) che in caso di diagnosi accertata (codice RDG010). All'accertamento della diagnosi si suggerisce la valutazione dei provvedimenti secondo la Legge 104/1992 e di eventuale invalidità civile (Legge 18/1980) ed indennità integrativa (età pediatrica).

N.B.: Essendo le sindromi talassemiche patologie multi-organo, le complicanze correlate alla patologia ed al sovraccarico sono tutte da includere nel codice di esenzione RDG010.

La condizione di portatore sano di talassemia non è da certificare, in quanto non esente dalla partecipazione alla spesa sanitaria.

## Bibliografia

1. Russo-Mancuso G.,Romeo M.A., Guardabasso V.,Schiliro'G. Survey of sickle cell disease in Italy,Haematologica 1998 ; 83:875-881
2. Schiliro' G. -Russo-Mancuso G. Guida per il trattamento della drepanocitosi e della thalasso-drepanocitosi (stampa a cura di Associazione Bambino Emopatico -Caltanissetta)
3. Guiline for management of acute and chronic pain in sickle cell disease. American Pain Society 1999(PA-IV)
4. Dunlop RJ,Bennet KCLB Pain management for sickle cell disease. The Cochrane Library 2007 Issue 3
5. Ballas SK., Current issues in sickle cell pain and its management
6. Price VE,Blanchette Vs,Ford-Jones EL. The prevention and management of infections in children with asplenia hyposplenia. Infect Dis Clin N Am 2007 ;697-710
7. Locatelli F. ,Reduced-intensity regimen in allogenic hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies
8. Hematology Am Soc Hematol Educ Programm 2006: 398-401
9. F.Locatelli,F.Moretta ,A.Tolva,F.Introzzi, P. Merli. Il trapianto di midollo di cellule staminali emopoietiche nei pazienti affetti da Talassemia maior ,Hematology Meeting Reports 2007; 1:(6)
10. Raccomandazioni per la Gestione della malattia drepanocitica in eta' pediatrica in Italia -Gruppo di Lavoro del Globulo Rosso ,coordinatore S.Perrotta. Societa' di Oncoematologia Pediatrica (AIEOP)2010 [www.AIEOP.org](http://www.AIEOP.org)
11. "Clinica e Terapia della Talassemia"A. Maggio ,F.Caronia, G. Russo,Casa Editrice SEE Firenze 2000
12. Cianciulli P.,Sorrentino F., Maffei L. , Amadori S., et al. "Cardiovascular involvement in thalassaemic patients with pseudoxanthoma elasticum-like skin lesions: a long term followup study". Eur J Clin Invest.2002 sept ; 32(9):700-6
13. Pennel DJ,Porter JB, Cappellini MD,et al "Efficacy of deferasirox in reducing end preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia". Blood 2010;115:2364-71
14. Borgna Pignatti C. " The life of patients with thalassemia maior " Haematologica 2010; 95: 345-8
15. Wood JC " Cardiac complications in thalassemia maior ". Hemoglobin 2009;33:381-86
16. Talassemia International Federation Guidelines for the clinical management of Talassemia ,2end ed.Nov 2008
17. "Dossier talassemia 2009.Sfida alla Talassemia nella regione Lazio " a cura del Gruppo Cooperativo Laziale della talassemia" con il padrocinio del Consiglio regionale del Lazio
18. "Linee Guida per la Talassemia Intermedia" a cura dela Societa' per lo studio delle talassemie ed emoglobinopatie e della fondazione italiana Leonardo Giambone 2005,casa editrice Edelson-Gnocchi sito [www.AIEOP.org](http://www.AIEOP.org)
19. Lucarelli G., Galimberti M., Polchi P . et Al. "Bone marrow transplantation in patients with thalassemia "J Engl Med 1990;322:417-421
20. Lucarelli g.,Clift R,Galimberti M. ed alt."Bone marrow transplantation for patients with Talassemia :results in class 3 patients " Blood 1996 ; 87 :2082-2088
21. Locatelli F. Reduced -intensity regime in allogenic hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies Hematology Am Soc Hematol Educ Programm 2006:398-401
22. Locatelli F., De Stefano P. " Innovative approches to haemopoietic stem cell transpantation for patients with talassemia " Haematologica 2005 ;90:1592-1594