

FOCUS

Ematologia

Elena Bigi
Giovanni Palazzi
Laura Lucaccioni
Lorenzo Iughetti

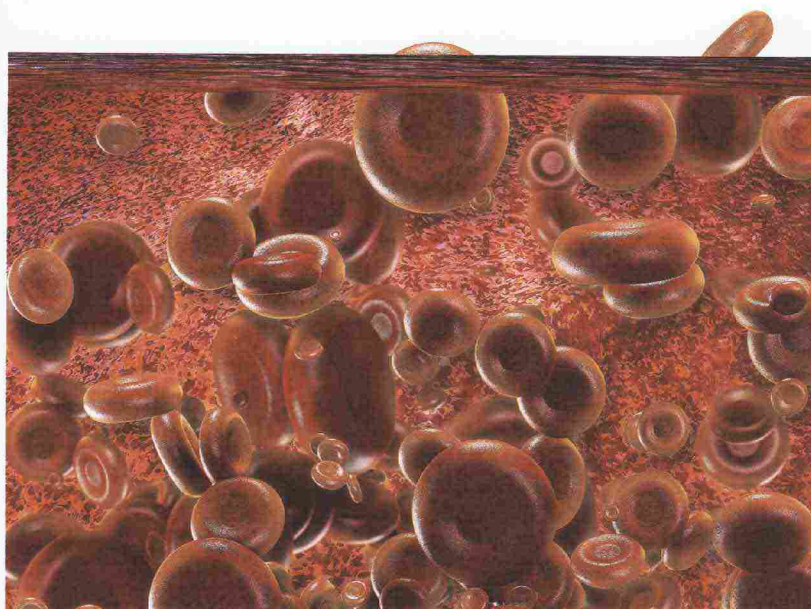
UOC Oncoematologia Pediatrica,
AO Policlinico di Modena,
Università degli Studi di Modena e
Reggio Emilia

Parole chiave
anemia falciforme, crisi vaso-occlusiva, gestione clinica, idrossiurea, trapianto di cellule staminali ematopoietiche, comprehensive care

Keywords
sickle cell disease, vaso-occlusive crisis, clinical management, hydroxyurea, hematopoietic stem cells transplantation, comprehensive care

Drepanocitosi

Nuovi aspetti della diagnosi precoce e della cura



Riassunto

La gestione clinica dei pazienti con anemia falciforme (SCD) negli ultimi decenni è cambiata significativamente e, nei Paesi sviluppati, la morbilità e la mortalità correlate alla drepanocitosi in età pediatrica sono in calo e sempre più bambini raggiungono l'età adulta. Programmi di "comprehensive care" per la gestione di questa complessa malattia dovrebbero essere previsti a partire dalla prima infanzia, con particolare attenzione al difficile passaggio dall'adolescenza all'età adulta.

Summary

The clinical management of SCD patients in recent decades has been changed and at least in developed countries, SCD related morbidity and mortality in childhood is decreasing. Comprehensive care programs for the management of this complex disease should be implemented from birth to adulthood and in particular during the age of transition.

L'anemia falciforme (SCD) è una malattia ereditaria, caratterizzata da emolisi cronica, complicanze vaso-occlusive e danno multi-organo progressivo, con notevole impatto sull'aspettativa e la qualità di vita ^{1,2}. Per lo più diffusa in Africa sub-sahariana, Penisola arabica e India, la SCD, con le migrazioni, è diventata una malattia globale. La sua incidenza è stimata a circa 300.000 nuovi casi/anno ³. La SCD è dovuta alla sostituzione di un singolo aminoacido (acido glutammico con valina in posizione 6) sulla subunità della β -globina dell'emoglobina, con produzione di un'emoglobina anomala (HbS) ⁴. Ipossia, acidità e disidratazione cellulare determinano la polimerizzazione di HbS e la deformazione degli eritrociti nella caratteristica forma a falce da cui il nome di anemia falciforme. I pazienti omozigoti (HbSS) presentano sintomi clinici e complicanze della malattia, mentre gli eterozigoti (HbAS) non presentano in genere manifestazioni cliniche importanti. Altre emoglobinopatie legate alla **falcizzazione degli eritrociti** si verificano quando HbS è ereditata in eterozigosi con altre mutazioni della catena β globinica (HbSC) o con altri difetti quantitativi della produzione di β -globina (HbS β 0 e HbS β + talassemia). I pazienti HbSS e HbS β 0 presentano il decorso clinico più grave, mentre i pazienti con HbSC e HbS β + hanno fenotipi più lievi ⁵. L'interazione tra endotelio vascolare e globuli rossi falcemici porta a episodi

di occlusione microvascolare, con conseguente ischemia tissutale, successiva riperfusione, ma grave danno vascolare e stress infiammatorio dovuto all'aumentata espressione di ossidasi vascolare, di citochine pro-infiammatorie e molecole di adesione ⁶.

Le complicanze della SCD possono insorgere durante la prima infanzia, ma grazie alla diagnosi precoce, quasi tutti i bambini hanno la possibilità di raggiungere l'età adulta. Per il miglioramento della sopravvivenza rivestono un ruolo di particolare importanza lo screening neonatale, la profilassi con penicillina, l'immunizzazione contro *Haemophilus influenzae* tipo B e *Streptococcus pneumoniae*, i progressi nella terapia di supporto e la maggiore utilizzazione di farmaci in grado di modificare l'andamento clinico della malattia.

Screening neonatale e prevenzione delle infezioni

L'infezione batterica è la causa principale di morte dei bambini con SCD e sino agli anni '70 essa aveva una prognosi spesso infausta, specie nei primi 5 anni di vita ⁷.

Negli ultimi decenni il tasso di mortalità si è significativamente ridotto e il numero di bambini in grado di raggiungere l'età adulta è in continua crescita ⁸⁻¹¹. I principali fattori che hanno contribuito al miglioramento della prognosi nella SCD sono stati l'introduzione dello screening neonatale e la profilassi antibatterica precoce.

Lo screening neonatale permette la precoce identificazione dei soggetti con SCD e offre l'opportunità di iniziare fin dai primi mesi di vita la **profilassi antibiotica**, insieme all'immunizzazione precoce contro lo *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae*. Circa trenta anni fa, lo studio PROP dimostrò l'efficacia della profilassi quotidiana con penicillina (a partire dai due mesi di età 125 mg due volte / die per os) nel ridurre l'incidenza di infezioni da pneumococco ¹². Una recente revisione ha confermato come la profilassi con penicillina riduca il rischio di infezioni da pneumococco nei bambini SCD omozogoti, senza provocare significativi effetti collaterali. Non è comunque ben identificata l'età ideale a cui interrompere in modo sicuro la profilassi ¹³.

Ogni neonato affetto da SCD dovrebbe avere una diagnosi precoce e iniziare un follow-up adeguato ¹⁴ per evitare le importanti complicanze acute e croniche.

L'attuazione dei programmi di screening neonatale nei paesi occidentali (soprattutto in Europa) è oggi raccomandata dalla OMS in relazione all'elevata diffusione delle emoglobinopatie determinata dall'alto tasso di migrazione da zone endemiche



Lo screening neonatale permette la precoce identificazione dei soggetti con SCD e offre l'opportunità di iniziare fin dai primi mesi di vita la profilassi antibiotica, insieme all'immunizzazione precoce contro lo *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae*

Crisi vaso-occlusive e trattamento del dolore

La **crisi dolorosa vaso-occlusiva (CVO)** è la manifestazione più comune della SCD e rappresenta la prima causa di ospedalizzazione in bambini e adulti ¹⁵. I distretti corporei più colpiti sono le estremità, il torace e il dorso, anche se i primi episodi, che possono verificarsi già a 6 mesi di età, spesso esordiscono come **dattilite**. I pazienti con SCD riferiscono dolore mediamente per più della metà dei giorni dell'anno ¹⁶ e circa il 60% di loro ha almeno un episodio di dolore all'anno. I soggetti con più frequenti crisi dolorose hanno un aumentato rischio di morte precoce rispetto a quelli con crisi dolorose meno frequenti ¹⁷. Per gli operatori sanitari la gestione del dolore nella SCD è impegnativa e spesso complicata dalla natura soggettiva del dolore e dall'inadeguata conoscenza di questa patologia ¹⁸. Il trattamento delle CVO è basato sull'utilizzo di analgesici (non oppioidi e oppioidi) e sull'idratazione per via endovenosa ^{19,20}. Un adeguato trattamento prevede la somministrazione precoce di farmaci analgesici, generalmente oppioidi, entro 30-60 minuti dall'insorgenza del dolore. Di fondamentale importanza è l'utilizzo di una dose iniziale adeguata, in associazione a frequenti dosi ripetute fino a quando il dolore non si sia significativamente ridotto ²¹. La somministrazione di farmaci dovrebbe essere programmata in base a un protocollo individualizzato e guidata da uno specifico protocollo standardizzato per i pazienti affetti da SCD ²² (figura 1 e tabella I).

FOCUS

Ematologia

Figura 1
Possibile schema di trattamento del dolore severo in pazienti pediatrici con SCD (Linee Guida SITE 2015)

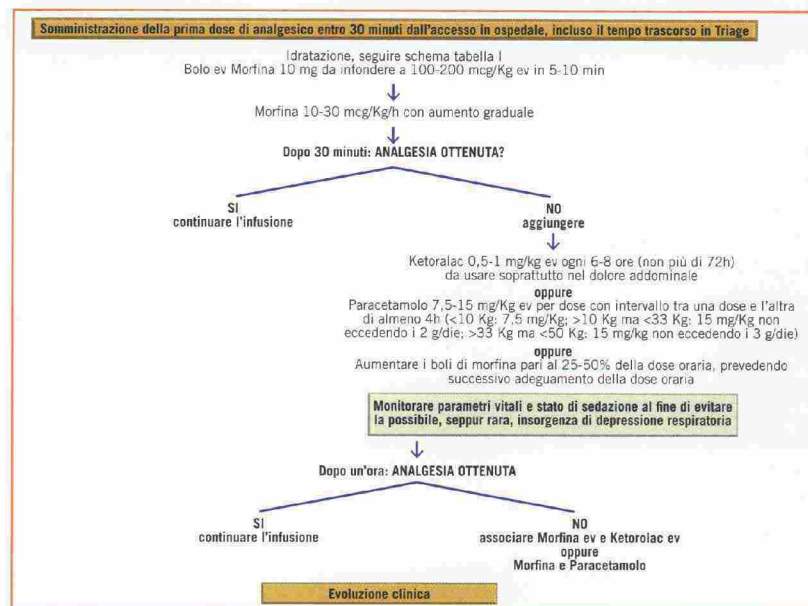


Tabella I – Schema idratazione

Peso	Soluzione fisiologica
< 10 kg	100 ml/kg/24 ore
11-20 kg	1.000 ml + 50 ml/kg/die per ogni kg sopra a 10 kg
> 20 kg	1.500 ml + 20 ml/kg/die per ogni kg sopra a 20 kg
Adulti	2.000-2.400 ml/die



Al di là della gestione del dolore, il trattamento delle CVO non si è significativamente modificato nel corso degli ultimi decenni. Nuovi farmaci, tra cui l'ossido nitrico per via inalatoria e polossamero-188, hanno dimostrato benefici solo parziali^{23,24}. Recentemente per la gestione della vasocostrizione nella CVO sono stati usati inibitori della pan-selectina (GMI-1070)²⁵, farmaci anti-aggreganti piastrinici (prasugrel), antiossidanti (N-acetil cisteina) e nuovi antinfiammatori (regadenoson). Tutti questi farmaci sono stati testati in studi clinici di fase precoce e possono rappresentare future opportunità terapeutiche²⁶.

Sindrome toracica acuta

La sindrome toracica acuta (*acute chest syndrome*, ACS), caratterizzata da febbre e/o sintomi respiratori con infiltrato polmonare alla radiografia del torace²⁷, è una complicanza rischiosa per la vita. Circa il 30 % dei pazienti affetti da SCD presentano almeno un episodio di ACS durante la vita^{28,29}.

L'ACS di solito è determinata da una lesione polmonare causata da infezioni polmonari, embolia grassosa e/o infarto polmonare. Questi fenomeni portano alla riduzione della tensione di ossigenazione alveolare e alla polimerizzazione dell'HbS³⁰. Il successivo processo di riperfusione-ischemia nei vasi polmonari determina compromissione respiratoria³¹. Le cause infettive sono più comuni nei bambini rispetto agli adulti e sono spesso associate a infezioni virali specialmente nei pazienti sotto i 10 anni di età. Il virus più comunemente isolato è il virus respiratorio sinciziale, mentre i batteri più frequentemente responsabili sono il *Mycoplasma pneumoniae* nei bambini e la *Chlamydia pneumoniae* negli adulti³⁰. I sintomi variano a seconda dell'età: i bambini spesso presentano febbre, tosse e distress respiratorio, mentre gli adulti mostrano episodi caratterizzati da dolore e scadenti condizioni cliniche a causa di una grave ipossia.

La gestione ottimale di ACS richiede un approccio aggressivo e multidisciplinare. I segni

vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistemica, frequenza respiratoria) e la saturazione dell'ossigeno, devono essere monitorati almeno ogni quattro ore. Sono necessari accertamenti di laboratorio (esame emocitometrico completo, test biochimici di base, emocoltura, test infettivologici per le malattie respiratorie, determinazione del gruppo sanguigno) e strumentali (radiografia del torace). Per mantenere $SpO_2 \geq 95\%$ talvolta è necessario somministrare ossigeno o utilizzare supporti respiratori più aggressivi, come l'utilizzo di pressione positiva nelle vie aeree (bi-level), fino alla ventilazione meccanica se necessaria. I liquidi per via endovenosa e gli oppioidi devono essere gestiti con attenzione per evitare rischi di edema polmonare acuto e ipoventilazione alveolare. Altri strumenti nell'iter diagnostico-terapeutico durante un episodio di ACS sono: spirometria incentivata, fisioterapia respiratoria, antibioticotterapia, e per quei pazienti con ipossia progressiva o deterioramento clinico, trasfusione semplice o eritroexchange^{32,33}. La trasfusione di sangue può produrre un rapido miglioramento dei parametri clinici e radiologici in ACS^{30,34}. Sia la trasfusione semplice che l'eritroexchange possono aumentare l'ossigenazione ma lo scambio eritrocitario può avere ulteriori vantaggi in termini di riduzione delle cellule falciformi circolanti ed è più indicato nei pazienti con malattia grave o con una maggiore concentrazione di emoglobina ($> 90 \text{ g/L}$)³² (tabella II). Circa il 50% di ACS si verifica in pazienti ospedalizzati per altre cause, come CVO o un intervento chirurgico. Questa percentuale potrebbe essere ridotta con l'utilizzo di spirometria incentivata durante l'ospedalizzazione o mediante trasfusioni preoperatorie²². Le conseguenze degli

Tabella II – Management della sindrome toracica acuta (ACS) in pazienti pediatrici con SCD (Linee guida SITE 2015)

Valutazione di pazienti SCD durante ACS	Note
Emocromo completo, reticolociti, creatinina, BUN, funzionalità epatica (AST, ALT, LDH, bilirubina), esami urine – stick urine, emocoltura, sierologie virali (incluso <i>Mycoplasma</i>), emogasanalisi da confrontare con i valori precedenti	Emocromo, reticolociti, emogasanalisi da ripetere quotidianamente Elettroliti, funzionalità renale ed epatica da ripetere secondo necessità
Saturazione ossigeno, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca Pressione arteriosa Temperatura VAS dolore, scale delle espressioni facciali	I parametri vitali vanno monitorati ogni 2-4 ore fino a miglioramento clinico
Valutazione clinica Palpazione toracica: identificare infarti costali/vertebrali Auscultazione del torace: ■ possibili minime variazioni della ventilazione (stadio precoce) ■ rantoli e segni di consolidamento (48-72 ore dopo i sintomi respiratori) Valutazione addominale considerare possibile ileo paralitico	Radiografia toracica (addensamenti prevalentemente ai lobi superiori e medi) da ripetere entro 24-48 ore ed eventualmente a intervalli di 24-48 ore in assenza di miglioramento clinico
Trattamento di ACS	Note
Infusione di liquidi: infondere le perdite dei liquidi + 2/3 del mantenimento (vedi tabella I) Antibiotici: prima scelta ceftriaxone (o cefotaxime) iv + macrolide Ossigenoterapia: per mantenere una saturazione di ossigeno periferica superiore al 95% Incentive spirometry: 10 atti inspiratori massimali ogni 2 ore durante il giorno e anche di notte se il paziente è sveglio, attraverso uno spirometro portatile adatto all'età Scambi eritrocitari (se $Hb < 7 \text{ g/dl}$) o trasfusione semplice con l'obiettivo di portare rapidamente l'HbS al 30-40 %	Evitare iperidratazione, se possibile è preferibile una reidratazione orale Gli antibiotici vanno somministrati sempre, anche in assenza di febbre o di accertata causa infettiva Valutare l'opportunità di aggiungere vancomicina (o antibiotici attivi contro i Gram+ meticillino-resistenti) in base al quadro clinico Considerare l'utilizzo di broncodilatatori in caso di anamnesi positiva per wheezing, se l'ACS si presenta con wheezing, oppure in caso di calo progressivo della saturazione di O_2 Prevedere il trasferimento del paziente in terapia intensiva per: ■ diminuzione progressiva della saturazione di O_2 ■ aumento della necessità di O_2 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

FOCUS

Ematologia

Idrossiurea

L'idrossiurea (HU) è un inibitore della ribonucleotide reductasi che da un lato aumenta l'emoglobina fetale (HbF) nei globuli rossi, la dimensione cellulare e la loro deformabilità, dall'altro riduce la produzione di leucociti e reticolociti e l'espressione di molecole di adesione, contrastando l'occlusione vascolare. L'HU, una volta metabolizzata, rilascia ossido nitrico, contribuendo alla vasodilatazione locale ^{59,60} ed è l'unico farmaco approvato per il trattamento della SCD dalla FDA negli Stati Uniti (1998) e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (2007) ⁶¹. Un recente studio multicentrico, in bambini da 9-18 mesi di vita con HbSS o HbSbO (baby-HUG) ha dimostrato che il trattamento con HU è associato a una riduzione significativa di crisi dolorose, dattilite, ACS e di ospedalizzazione ⁶². Risultati simili si sono evidenziati sugli eventi vaso-occlusivi dolorosi a tutte le età ⁶³. Il trattamento con HU, inoltre, sembra essere associato a una diminuzione della mortalità ^{64,65} ed è generalmente ben tollerato in bambini e lattanti, senza ripercussioni sulla crescita e lo sviluppo ⁶⁶. La leucopenia, neutropenia e trombocitopenia sono gli effetti collaterali più frequentemente riportati, ma sono generalmente lievi e reversibili con la sospensione del trattamento o con l'utilizzo di dosi ridotte ^{62,67}. Anche se HU non sembra aumentare il rischio di tumori maligni ⁶⁸ sono stati descritti potenziali effetti sulla fertilità e teratogenicità ⁶⁸⁻⁷¹. Considerando l'efficacia dell'HU nella prevenzione del danno d'organo e nel miglioramento della sopravvivenza, sembra ragionevole consigliare HU ai pazienti con SCD HbSS o HbSbO a partire dai 9 mesi di età, compresi coloro che sono asintomatici ²², soppesando però caso per caso i suoi consolidati benefici con i potenziali effetti collaterali a lungo termine, in particolare nei bambini asintomatici ³³.

episodi di ACS sono cicatrici, fibrosi polmonare e malattie polmonari croniche. La prevenzione delle infezioni con la profilassi antibiotica, la somministrazione annuale del vaccino anti-influenzale e l'astensione dal fumo possono diminuire il rischio di ACS. Ai bambini che guariscono dopo un episodio di ACS dovrebbe essere offerta la terapia con **idrossiurea** ³⁵, in particolare ai pazienti con SCD omozigote.

Complicanze cerebrovascolari e neurologiche

L'SCD è associata ad alta prevalenza (4,01%) e incidenza (0,61/100 pazienti anno) di complicanze cerebrovascolari ³⁶, ancor più elevata in assenza di prevenzione primaria. Circa il 10% dei bambini con HbSS presenta un episodio di ictus con un picco di incidenza tra i 2 e i 5 anni ³⁷. Un precedente attacco ischemico transitorio, valori di emoglobina inferiori alla norma, recenti episodi di ACS ed elevata pressione sistolica sono i principali fattori di rischio per la comparsa di ictus ischemico. I bambini con HbSS e HbSbO dovrebbero essere monitorati di routine con **Doppler transcranico** (TCD) dall'età di 2 fino ai 16 anni ^{38,39}, poiché una velocità di flusso anormale (TCD superiore a 200 cm/s) è associata a un aumento del rischio di ictus del 40% entro 3 anni. Le strategie di supporto iniziale comprendono la presa in carico del paziente da parte di un team multidisciplinare di specialisti (ematologo, neurologo, neuroradiologo e medico trasfusione) e il precoce scambio eritrocitario ⁴⁰. Il rischio di recidiva di ictus, in assenza di misure di prevenzione secondaria, è di circa il 60%-90%. Il **regime trasfusionale cronico** è attualmente considerato il gold standard per la prevenzione secondaria dell'ictus ischemico.

In pazienti con velocità di flusso anormale, l'introduzione di trasfusioni regolari riduce l'incidenza di ictus del 95% ⁴¹. Sebbene le trasfusioni croniche presentino effetti collaterali a lungo termine, l'interruzione delle trasfusioni dopo la normalizzazione dei TCD comporta una nuova alterazione della velocità di flusso al TCD con conseguente aumento del rischio di ictus ischemico ⁴². Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) riduce il tasso di ricorrenza di ictus rispetto al regime trasfusionale cronico nei cinque anni seguenti ⁴³⁻⁴⁶.

Il ruolo dell'idrossiurea (HU) nella prevenzione primaria e secondaria di ictus è stata valutata in alcuni trial. Il TWITCH trial (ClinicalTrials.gov numero identificativo NCT01425307) ha dimostrato la non-inferiorità della terapia con idrossiurea rispetto al regime trasfusionale cronico per la prevenzione primaria dello stroke in bambini con SCD con elevati valori di TCD in assenza di vasculopatie documentabili all'angio-risonanza magnetica che abbiano regolarmente trasfuso (almeno una volta l'anno). La trasfusione cronica però rimane lo standard di cura per la prevenzione



secondaria dell'ictus⁴⁷, ma l'HU sembra rappresentare una ragionevole alternativa nei pazienti che presentano complicanze da trasfusione, scarsa compliance, o in paesi con accesso limitato alle cure.

Infarti cerebrali silenti

Gli infarti cerebrali silenti (ICS) sono caratterizzati da una risonanza magnetica cerebrale patologica, in assenza di storia clinica e segni fisici di ictus. Approssimativamente il 25% dei bambini presenta ICS prima dei sei anni e tale percentuale aumenta al 39% negli adolescenti prima dei 18 anni di età⁴⁷. Il sesso maschile, la ridotta concentrazione di emoglobina, la pressione arteriosa sistolica elevata e precedenti episodi critici sono i principali fattori di rischio per ICS⁴⁸. Sebbene lo stroke si verifichi prevalentemente a livello della corticale e della sostanza bianca, gli ICS possono colpire la sostanza bianca profonda a livello di lobi frontali, parietali o, meno frequentemente, i gangli della base, il talamo e i lobi temporali⁴⁹. I bambini con ICS presentano **punteggi più bassi ai test cognitivi** e hanno specifiche **compromissioni funzionali**, con alterazioni dell'attenzione selettiva, del card sorting, della memoria di lavoro, della velocità di elaborazione, della velocità motoria visiva, del coordinamento, del vocabolario, della memoria visiva, del ragionamento astratto e di comprensione verbale⁵⁰⁻⁵⁵. I bambini con SCD e ICS hanno il doppio della probabilità di difficoltà scolastiche rispetto a quelli senza ICS⁵⁶. La presenza di ICS è un fattore di rischio per la comparsa di ulteriori lesioni neurologiche, con un più alto rischio di ictus (14 volte), e progressione di ICS.

Circa il 25% dei bambini con ICS hanno lesioni nuove e/o ingrandimento delle lesioni precedentemente riscontrate alla risonanza magnetica di follow-up^{49, 57}. Nonostante l'alta prevalenza di ICS, ancora incerta è la strategia terapeutica per la prevenzione primaria o secondaria. I dati presenti in letteratura forniscono prove della potenziale efficacia delle trasfusioni nel prevenire la progressione delle lesioni neurologiche. In particolare, recentemente, il SIT trial ha mostrato che i bambini che eseguivano trasfusioni croniche presentavano una riduzione del rischio relativo di recidiva di infarti del 58%. Nonostante questi dati preliminari, l'evidenza del beneficio della terapia trasfusionale nel prevenire la ricorrenza di ICS rimane a oggi incompleta, soprattutto alla luce delle complicanze a lungo termine del regime trasfusionale cronico⁴⁷. La tempistica ottimale per valutare la presenza di ICS non è ancora stata stabilita, tuttavia sembra ragionevole sottoporre i pazienti a risonanza magnetica cerebrale a partire dai 5 anni di vita o comunque prima di iniziare la scuola⁵⁸. Il ritardo di sviluppo cognitivo o un peggioramento del rendimento scolastico potrebbero essere gli unici segni clinici di ICS, per tale ragione si rende necessario offrire una precoce valutazione neuropsicologica a tutti i pazienti con SCD a rischio di complicanze neurologiche.

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche e terapia genica

Il **trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)** rimane l'unica cura definitiva per i pazienti con decorso clinico grave. Il primo trapianto in età pediatrica è stato eseguito nel 1984⁷² e da allora sono stati trapiantati diverse centinaia di pazienti con SCD, soprattutto da fratello donatore HLA-identico. I risultati di importanti studi clinici su HSCT allogenico da fratello HLA identico negli ultimi dieci anni hanno riportato un tasso di sopravvivenza globale superiore al 90% e un tasso di sopravvivenza libera da malattia (EFS) superiore a 80%^{44, 46, 73-77}.

L'HSCT da fratello HLA identico in associazione a un regime di condizionamento convenzionale offre i migliori risultati e sembra essere curativo nel 90%-95% dei pazienti pediatrici con grave SCD⁷⁸.

Il risultato del trapianto è generalmente migliore nei giovani (<16 anni) prima che le trasfusioni croniche diventino necessarie, in assenza di comorbidità e danni d'organo⁴⁶. Il raggiungimento di tali tassi di sopravvivenza ha, attualmente, spostato l'attenzione dei clinici sulla riduzione della morbidità correlata al trapianto attraverso

PUNTI CHIAVE

✓ La SCD, con le migrazioni, è diventata una malattia globale.

✓ L'infezione batterica è la causa principale di morte dei bambini con SCD. Negli ultimi decenni il tasso di mortalità si è significativamente ridotto e il numero di bambini in grado di raggiungere l'età adulta è in continua crescita. I principali fattori che hanno contribuito al miglioramento della prognosi nella SCD sono stati l'introduzione dello screening neonatale e la profilassi antibatterica precoce.

FOCUS

Ematologia

PUNTI CHIAVE

✓ La crisi dolorosa vaso-occlusiva (CVO) è la manifestazione più comune della SCD. Il trattamento delle CVO è basato sull'utilizzo di analgesici (non oppioidi e oppioidi) e sull'idratazione per via endovenosa. Un adeguato trattamento prevede la somministrazione precoce di farmaci analgesici entro 30-60 minuti dall'insorgenza del dolore.

✓ L'unico trattamento farmacologico disponibile per la SCD è l'idrossiurea, che rimane ancora sottoutilizzata in particolare nei paesi in via di sviluppo, e il ricorso al trapianto è limitato a causa della mancanza di donatori compatibili e a causa della potenziale tossicità.

la riduzione della tossicità dei farmaci utilizzati nel regime di condizionamento. Le **cellule staminali derivate dal cordone ombelicale** (UCB) rappresentano una fonte alternativa di cellule staminali ematopoietiche in pazienti pediatriche con disturbi ematologici. I vantaggi che derivano dall'utilizzo di tali cellule sono la sicurezza della tecnica di raccolta delle cellule ematopoietiche, il basso rischio di contaminazione virale del trapianto e la riduzione dell'incidenza e della gravità della graft-versus-host disease^{79,80}. Dagli studi emerge come le UCB e il midollo proveniente da donatori HLA-identici potrebbero essere usati in modo intercambiabile. Nonostante i dati promettenti, l'HSCT allogenico è sottoutilizzato⁸¹ a causa della limitata disponibilità di donatori compatibili. Infatti solo il 14% dei pazienti con SCD presenta un donatore fratello HLA identico e solo il 19% dispone di un donatore compatibile^{82,83}. Considerando tutti i limiti dei trapianti allogenici, la terapia genica con **cellule staminali autologhe** potrebbe curare la SCD, superando i problemi di mancanza di donatori disponibili e i potenziali effetti collaterali immunologici. I disturbi ematopoietici ereditari sono target potenziali, perché le cellule staminali ematopoietiche possono essere facilmente isolate dal midollo osseo o mobilitate dal sangue periferico, manipolate ex vivo e trapiantate nuovamente. La terapia genica sfrutta vettori retrovirali in grado di trascrivere il loro RNA in DNA complementare e integrare quest'ultimo nel genoma della cellula ospite per inserire geni terapeutici nelle cellule. Visto il successo della terapia genica nella β -talassemia, studi analoghi sono stati avviati sulla SCD⁸⁴.

Il problema della transizione

I programmi di gestione per i pazienti pediatriche con SCD includono la cura delle complicanze acute, la prevenzione di routine, il monitoraggio e il trattamento delle complicanze a lungo termine⁸⁵. La gestione in pazienti adulti con SCD è più complessa, a causa delle ulteriori co-morbidità, del coinvolgimento multiorgano, del dolore cronico e dei fattori psicosociali e socioeconomici. Nonostante un numero crescente di bambini con SCD raggiungano l'età adulta, non vi è un corrispondente aumento di personale medico esperto nel gestire i pazienti adulti con SCD⁸⁶. Gli studi epidemiologici indicano che la mortalità e la morbidità SCD-correlati aumentano in giovani adulti e che la maggior parte dei pazienti sentono di non essere pronti per la transizione all'adulto⁸⁷. Questi dati sono supportati dai risultati di un recente studio che mostrano come i pazienti con SCD sono a maggior rischio di mortalità quando raggiungono l'età della transizione⁸. In mancanza di personale sanitario formato per la comprehensive care del paziente giovane-adulto con SCD, i pazienti diventano dipendenti dai servizi di emergenza-urgenza, privi di un adeguato trattamento multidisciplinare con un aumento dei costi a carico del Servizio sanitario⁸⁸.

Conclusioni

L'anemia falciforme è un problema di salute globale che colpisce più di 300.000 neonati all'anno, prevalentemente in Africa sub sahariana. In queste zone, la mortalità arriva a circa il 50% all'età di 5 anni per i pazienti con SCD omozigote. Con l'attuazione di programmi di screening neonatale e nuovi approcci terapeutici, la morbidità correlata alla SCD è in diminuzione e vi è un aumento progressivo del numero di pazienti che raggiungono l'età adulta. L'unico trattamento farmacologico disponibile per la SCD è l'idrossiurea che rimane ancora sottoutilizzata in particolare nei paesi in via di sviluppo e il ricorso al trapianto è limitato a causa della mancanza di donatori compatibili e a causa della potenziale tossicità. Programmi di screening neonatale precoce e di **comprehensive care** sono raccomandati per migliorare la gestione di questi pazienti soprattutto durante l'età di transizione, per ridurre la mortalità precoce nei giovani adulti e ridurre il ricorso a cure mediche urgenti costose per sistema sanitario e talvolta non appropriate. ■

<http://www.ilpediatranews.it/096oy>



Consulta
la bibliografia
sul web

Indirizzo per la corrispondenza:
lorenzo.iughetti@unimore.it

© RIPRODUZIONE RISERVATA