

# La drepanocitosi: un problema emergente di salute pubblica

Lucia De Franceschi

Dipartimento di Medicina, Sezione di Medicina Interna, Università di Verona, Verona

## Riassunto

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha identificato le malattie ereditarie del globulo rosso, quali l'anemia falciforme (o drepanocitosi) tra le patologie emergenti del nuovo millennio. La drepanocitosi è causata da una mutazione puntiforme a carico della catena beta dell'emoglobina (Val-> acido glutammico) con produzione dell'emoglobina patologica S (HbS). Le sue due principali presentazioni cliniche sono: (1) l'anemia emolitica cronica; e (2) gli eventi vaso-occlusivi acuti o crisi falcemiche, determinate dall'intrappolamento degli eritrociti nel microcircolo periferico durante la fase di deossigenazione dell'HbS, con danno locale di tipo ischemico/riperfusionale. Nella drepanocitosi il rene, il sistema nervoso centrale, i polmoni, la milza ed il sistema muscolo-scheletrico sono organi *target* delle crisi vaso-occlusive.

La presa in carico dei pazienti falcemici implica l'attuazione delle seguenti linee di intervento: (i) la prevenzione degli eventi infettivi e delle complicanze acute di tipo cerebrovascolare e polmonare; (ii) il trattamento delle crisi dolorose acute; (iii) il *self-management* ed il supporto psicologico; (iv) il trattamento medico intensivo con idrossiurea, induttore di HbF, oppure regime trasfusionale cronico o trapianto di cellule staminali da donatore HLA-identico. Nel paziente falcemico, l'età adolescenziale è un momento critico di passaggio, per il quale sono necessarie *roadmap* dedicate. In quest'ottica, i centri specialistici sono chiamati non solo a fornire un punto di riferimento nella gestione di casi complessi, ma anche a contribuire alla formazione del paziente e della sua rete familiare, stabilendo una stretta collaborazione con i pediatri e medici di medicina generale, che costituiscono spesso la prima interfaccia assistenziale per questi pazienti e le loro famiglie.

## Summary

The World Health Organization (WHO) has identified the hereditary red cell disorders, such as sickle cell disease (SCD) as emerging problem of public health in the new millennium. A mutation in the gene for  $\beta$  globin resulting in the substitution of the native glutamic acid in the 6th amino acid position with valine is the proximate cause of SCD. The two main clinical manifestations of SCD are the chronic hemolytic anemia and the acute vaso-occlusive events (VOEs), characterized by the entrapment of dense, rigid red cells in the microcirculation with ischemic/reperfusion organ damages. Kidney, lungs, central nervous system and spleen are considered target organ of SCD, mainly related to their anatomic organization and peculiar vascular circulation. The clinical management of SCD patients is based on the following interventions: (i) prevention of infections and acute complication in central nervous system and lungs; (ii) intervention on acute pain crisis; (iii) self-management and psychological support; (iv) intensive treatment with hydroxyurea, as fetal hemoglobin inducer, or chronic transfusion regime or stem cell transplantation from HLA-identical donor. In SCD patients, the transition from adolescence to adulthood is crucial and requires the development of ad hoc roadmaps. Finally, the sickle cell comprehensive centers should act as reference center for management of complex SCD cases, but they should also contribute to the education of the patients and their families, building up a network for patients care that involves pediatrician and family doctors, who firstly interface with SCD patients and their families.

**Parole chiave:** anemia falciforme, crisi vaso-occlusiva, idrossiurea, emolisi, trasfusione

**Key words:** sickle cell disease, vaso-occlusive crisis, hydroxyurea, hemolysis, transfusion

## Metodologia della ricerca bibliografica effettuata

La ricerca degli articoli rilevanti negli ultimi 5-8 anni è stata condotta utilizzando PubMed. Sono state considerate anche altre pubblicazioni rilevanti degli anni precedenti conosciute dall'autore ed altre ricavate dalla bibliografia delle pubblicazioni identificate su PubMed.

## Introduzione

### La drepanocitosi o anemia falciforme è una malattia emergente in aree non endemiche

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha identificato le malattie ereditarie del globulo rosso, quali l'anemia falciforme (o drepanocitosi o sickle cell disease, SCD; OMIM # 603903) tra le patologie emergenti del nuovo millennio, in quanto si configurano come nuova problematica di sanità pubblica sia nelle Nazioni Occidentali sviluppate sia nelle aree in via di sviluppo. Studi epidemiologici hanno

evidenziato come il 7% della popolazione mondiale sia portatrice di una variante emoglobinica, mentre circa 300.000-400.000 nuovi nati ogni anno siano affetti da emoglobinopatie gravi: tra queste l'anemia falciforme è la più frequente.

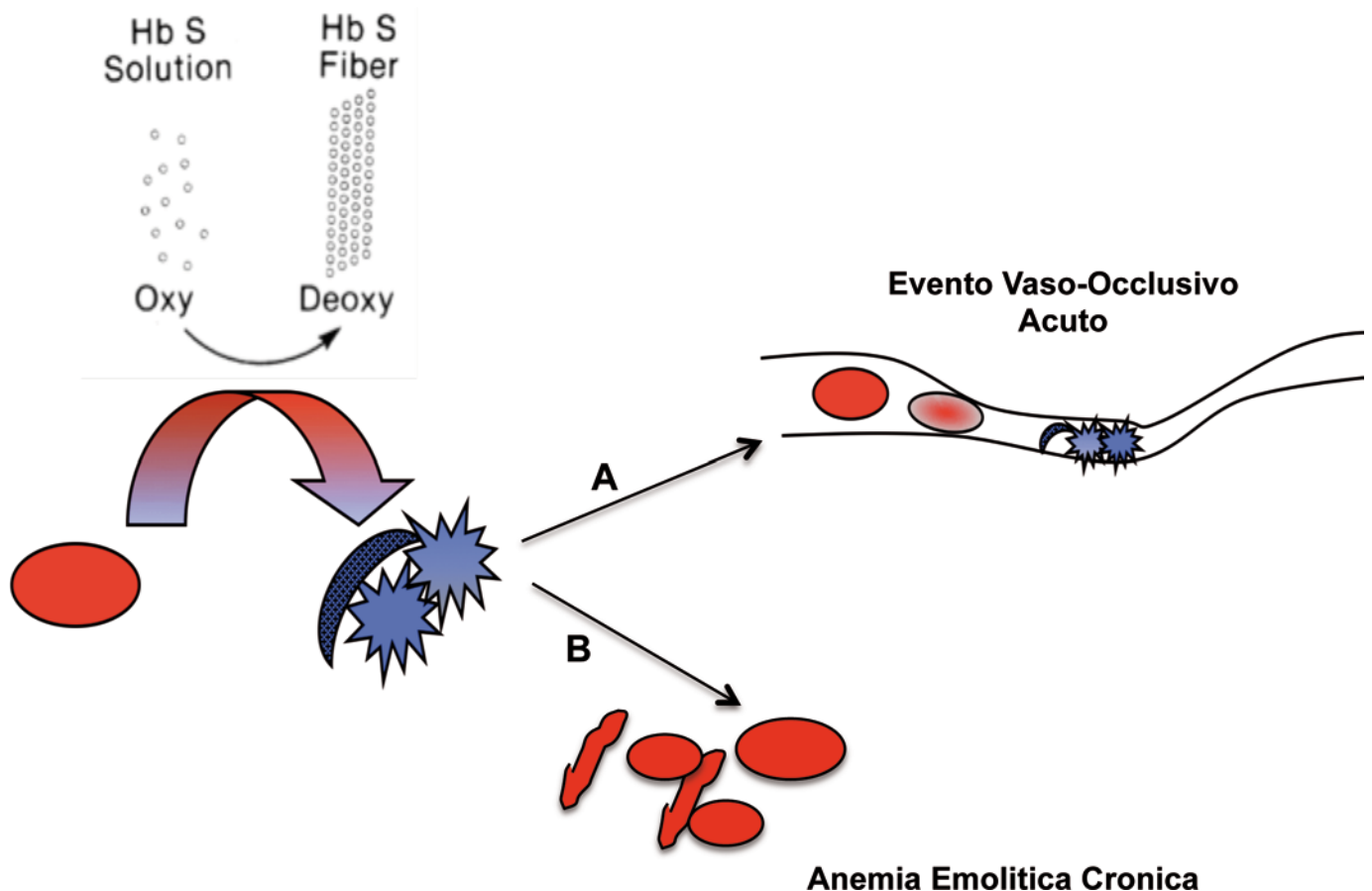
In Italia la diffusione dell'anemia falciforme è profondamente cambiata negli ultimi 15-20 anni; infatti, accanto alla presenza di questa patologia, se prima era riferita ad aree tradizionalmente endemiche come la Sicilia ed alcune zone della Calabria, attualmente l'anemia falciforme è diffusa su tutto il territorio nazionale in particolare nelle regioni del Nord e Centro.

L'anemia falciforme è causata da una mutazione puntiforme a carico della catena beta dell'emoglobina (Val-> acido glutammico) con produzione dell'emoglobina patologica S (HbS), che presenta caratteristiche biochimico-funzionali del tutto peculiari rispetto all'emoglobina normale (HbA). Infatti, quando l'Hb S viene deossigenata, polimerizza formando delle catene rigide intra-eritrocitarie, che deformano il globulo rosso fino a farne assumere il tipico aspetto a

falce (Fig. 1). Il ciclico processo di ossigenazione-deossigenazione a cui i globuli rossi sono esposti si associa a ciclica polimerizzazione-depolimerizzazione dell'HbS, con danno ossidativo a carico della membrana del globulo rosso ed attivazione di sistemi di trasporto di membrana, che ne promuovono la disidratazione e la generazione di eritrociti rigidi e densi. Questi globuli rossi sono un elemento chiave nella patogenesi delle manifestazioni acute e croniche nell'anemia falciforme. Pertanto, le due presentazioni cliniche principali della drepanocitosi sono: (1) l'anemia emolitica cronica, determinata dalla rapida rimozione di questi eritrociti densi e rigidi dal circolo periferico attraverso un meccanismo di emolisi sia extravascolare (~70%) sia intravascolare (30%); (2) gli eventi vaso-occlusivi acuti o crisi falcemiche, determinate dall'intrappolamento dei globuli rossi rigidi e densi nel microcircolo periferico durante la fase di deossigenazione dell'HbS, con rallentamento del circolo ematico fino a riduzione significativa del flusso ed innesco di sofferenza cellulare e tissutale di tipo ischemico/riperfusionale (Tab. I). A questi eventi partecipano in realtà altri elementi sia cellulari, come i neutrofili, le piastrine e le cellule dell'endotelio vascolare, che risulta attivato

in modo anomalo, sia solubili, come le citochine infiammatorie e il sistema della coagulazione. Infine, nella drepanocitosi l'ambiente plasmatico è altamente pro-ossidante per la presenza di emoglobina libera che lega avidamente l'ossido nitrico (NO), potente vasodilatatore, e l'eme derivato anch'esso dall'emolisi cronica, una volta saturati i fisiologici sistemi di legame, rappresentati rispettivamente da aptoglobina ed emopexina (Tab. I).

Alcuni organi per la loro peculiare organizzazione anatomica e funzionale sono *target* delle manifestazioni acute di tipo vaso-occlusivo che caratterizzano l'anemia falciforme, quali i reni, il cuore, il sistema nervoso centrale, la milza ed il distretto scheletrico. Pertanto, l'anemia falciforme o drepanocitosi è una malattia sistemica ad elevata biocomplexità, che richiede una precoce identificazione ed il riconoscimento delle manifestazioni acute d'organo per poter assicurare un rapido trattamento, con l'obiettivo di ridurre i danni d'organo acuti. Visto il carattere reiterante degli eventi vaso-occlusivi acuti negli organi *target*, nel tempo si sviluppano anche manifestazioni d'organo croniche, altamente invalidanti i giovani pazienti.



**Figura 1.**

Diagramma schematico delle principali due manifestazioni cliniche dell'anemia falciforme o drepanocitosi. L'emoglobina S (HbS) in condizioni di ossigenazione (Oxy) è solubile all'interno del globulo rosso, mentre quando viene deossigenata (Deoxy) polimerizza, formando delle catene rigide che deformano il globulo rosso e contribuiscono alla generazione di globuli rossi a morfologia anomala ed eritrociti falcemizzati. **(A)** Nel microcircolo vascolare, la superficie dell'endotelio vascolare è attivata in modo anomalo ed è disponibile all'adesione di cellule che esprimano sulla loro superficie antigeni dedicati, come i globuli rossi falcemici o i neutrofili (Tab. I). Queste cellule rimangono intrappolate nel micro-circolo, con rallentamento del flusso ematico ed iniziali segni di sofferenza ischemica cellulare che si traducono, quando il vaso è occluso, da eterotrombi in dolore intenso, che costituisce la principale manifestazione clinica delle crisi vaso-occlusive acute nell'anemia falciforme. **(B)** Nel circolo periferico i globuli rossi falcemici, che sono rigidi a causa dell'intenso danno ossidativo cellulare, sopravvivono per poco tempo e vengono rimossi con un meccanismo di tipo extra-vascolare, attraverso il sistema macrofagico (70%) e di tipo intravascolare (30%), delineando il quadro di anemia emolitica cronica che caratterizza la drepanocitosi.

**Tabella I.**

Fattori coinvolti nella patogenesi degli eventi acuti relati all'anemia falciforme.

Fattore	Meccanismo
<b>Globuli Rossi</b>	Ciclica polimerizzazione dell'HbS Danno ossidativo di membrana (polimerizzazione dell'HbS e presenza di ferro libero legato alla membrana): generazione di globuli rossi rigidi Lipoperossidazione della membrana eritrocitaria Attivazione di sistemi di trasporto di membrana che promuovono la disidratazione dei globuli rossi Espressione sulla superficie eritrocitaria di antigeni di adesione all'endotelio vascolare (es. CD36, integrine)
<b>Hb ed eme Libero</b>	Aumentato danno ossidativo plasmatico, attivazione delle cellule dell'endotelio vascolare
<b>Leucociti</b>	<b>Neutrofili:</b> risposta infiammatoria attivata, adesione alla superficie dell'endotelio attivato con generazione di eterotrombi attraverso i meccanismi che coinvolgono la P ed E-selectina <b>iNKT cellule:</b> risposta infiammatoria
<b>Piastrine</b>	Aumentata esposizione di fosfatidil-serina Aumentata attivazione piastrinica Aumentata aggregazione piastrinica
<b>Sistema della coagulazione</b>	Aumentato frammento F1+2 Aumento del FVII-attivato Aumento del fattore tissutale (TF) Ridotta attività di ADAMST13 e aumentata produzione di complessi multimerici iperadesivi di fattore di von Willebrand
<b>Citochine</b>	Aumento delle citochine della risposta infiammatoria acuta come: IL1b, IL-6, IL-10 ed endotelina 1 (ET-1)
<b>Cellule Endoteliali Vascolari</b>	Espressione di molecole adesive di superficie come CD36, VCAM-1, E-selectina, P-selectina Danno vascolare con esposizione di matrice extracellulare
<b>Ossido Nitrico (NO)</b>	ridotta biodisponibilità loco regionale

Hb: emoglobina; HbS: emoglobina S; ET-1: endotelina-1; ICAM-4: *intracellular adhesion molecule-4*; PLTs: *platelets*; VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule-1*; vWF: *von-Willebrand factor*; iNKT: *invariant natural killer T cells*.

**Quando sospettare l'anemia falciforme e cosa fare**

Il quadro clinico dell'anemia falciforme relata alla presenza dello stato omozigote per HbS può essere sostenuto anche da altre condizioni di co-ereditarietà del trait-S con la  $\beta$ -talassemia ( $\beta$ S) o con l'emoglobina C (SC). Il sospetto di anemia falciforme dovrebbe emergere innanzitutto in rapporto alla provenienza del paziente da zone endemiche per HbS, quali Africa Sub-Sahariana, Nord-Africa, Albania, Grecia, Turchia, penisola Araba, Sud America, Cuba ed isole Antille Francesi. Si ricorda che in Italia il gene della HbS è presente nelle zone meridionali, particolarmente Sicilia e Calabria, dove l'incidenza di HbS è compresa in alcune aree tra il 2% ed il 13%.

Nell'ambito delle raccomandazioni ENERCA (*European network for rare red cell anemia*; [www.enerca.org](http://www.enerca.org)) e SITE (Società Italiana per lo studio delle Talassemie ed Emoglobinopatie; [www.site-italia.org](http://www.site-italia.org)) sono stati identificati dei criteri che possono condurre il *depistage* nel sospetto di anemia falciforme o sindrome falciforme, aggiuntivi alla provenienza da aree endemiche (Tab. II).

La precoce identificazione dei soggetti affetti da anemia falciforme tramite *screening* neonatale ha consentito di migliorare la sopravvivenza dei nuovi nati attraverso l'attuazione di strategie di profilassi e prevenzione infettiva, così come degli eventi cerebrali acuti. In alcune regioni Italiane è iniziato un programma di *screening* neonatale

**Tabella II.**

Criteri di depistage in pazienti con nota o sospetta anemia falciforme.

	Elemento	Note
<b>Anamnesi</b>	- Gruppo etnico - Anemia emolitica cronica - Dolori ricorrenti - Infezioni ricorrenti - Episodi di priapismo - Sindrome mani-piedi nei primi 5 anni di vita	Ossei, addominali, migranti etc. Polmonari, ossee etc.
<b>Esame obiettivo</b>	- Pallore cute e mucose - Sub-ittero o ittero franco - Splenomegalia	Tende a diminuire con l'età
<b>Possibile presentazione clinica confondente</b>	- Crisi aplastica - Osteomielite - Broncopolmonite - Stroke - Sequestro splenico	Queste manifestazioni possono costituire l'esordio dell'anemia falciforme in pazienti con parte di programmi di <i>screening</i> neonatale.

Tabella modificata da raccomandazioni SITE ([www.site-italia.org](http://www.site-italia.org)).

che in altri Paesi europei, come Francia e Belgio è già condotto su popolazione a rischio o come *screening* universale. Nel sospetto di sindrome falciforme è necessario eseguire ricerca dell'emoglobina patologica S e varianti emoglobiniche (HPLC o ricerca mutazioni su sangue periferico), verificare gli indici di emolisi e riferire il paziente al centro specialistico per poterlo seguire congiuntamente nel successivo *follow-up* sul territorio.

La presa in carico del paziente con sindrome falciforme (SS,  $\beta$ S o SC) implica l'attuazione di almeno quattro linee di intervento: (i) la prevenzione degli eventi infettivi e delle complicanze acute di tipo cerebrovascolare e polmonare; (ii) il trattamento degli eventi acuti; (iii) il *self-management* e il supporto psicologico; (iv) il trattamento medico intensivo.

### Prevenzione degli eventi infettivi e delle complicanze acute di tipo cerebrovascolare e polmonare

Nei giovani pazienti affetti da anemia falciforme la profilassi con penicillina è indicata a partire dal secondo mese di vita e raccomandazioni AIEP; [www.aieop.org](http://www.aieop.org). Nei soggetti di età superiore ai 18 anni, così come nei giovani adulti, non vi sono evidenze cliniche che orientano sulla necessità di continuare la profilassi antibiotica. Peraltro, questi pazienti devono essere addestrati ad assumere precocemente terapia antibiotica ad ampio spettro in caso di febbre e/o evidenze d'organo come tonsilliti o infezioni delle vie urinarie. Infine, il programma vaccinale deve essere condotto con attenzione (vedi raccomandazioni AIEOP, SITE ed ENERCA) per *Streptococcus Pneumoniae*, meningococco ed *Haemophilus influenzae*.

Una delle complicanze più temibili delle sindromi falciformi sono gli **eventi cerebrovascolari acuti** la cui presentazione clinica si diversifica con l'età. In età pediatrica lo *stroke* colpisce il 7,4% dei pazienti affetti da anemia falciforme prima dei 14 anni di vita e l'11% prima dei 20 anni di vita. Nei pazienti giovani adulti si può presentare come evento emorragico cerebrale tra i 20 e i 29 anni di vita e di nuovo come evento ischemico cerebrale nei soggetti di età superiore ai 30 anni di vita. Nel tempo i pazienti affetti da anemia falciforme colpiti da *stroke* possono sviluppare deficit neurocognitivi permanenti associati a disfunzioni fisiche quali emi-, mono-paresi e/o afasia. Un evento ischemico cerebrale espone di per sé il paziente falcemico ad un aumentato rischio di formazione di aneurismi cerebrali o allo sviluppo di stenosi dei larghi vasi endocerebrali, con neoangiogenesi di vasi estremamente sottili e fragili tipo *moya-moya* ed elevato rischio di eventi emorragici acuti. Gli studi condotti da Adams et al. (1992) hanno permesso di identificare un efficace strumento per lo *screening* e l'identificazione precoce dei soggetti a rischio per eventi cerebrovascolari in età pediatrica: il Doppler transcranico (transcranial Doppler o TCD). Il TCD, valutando il flusso arterioso intracranico, permette di selezionare i bimbi con aumentate resistenze vascolari endocraniche ed avviarli verso un programma trasfusionale cronico, che consente di ridurre significativamente le velocità di flusso ed il

rischio di *stroke*. Dal punto di vista neuropsichiatrico la patologia cerebrovascolare nell'anemia falciforme impatta significativamente gli aspetti cognitivi del bimbo e dell'adolescente con specifiche aree di deficit, quali il deficit selettivo dell'attenzione, della memoria, dei processi cognitivi di tipo motorio, che si associa a difficoltà nell'espressione e nella compressione, compromettendo la carriera scolastica e creando spesso un profondo stato di frustrazione nell'ambito della rete familiare.

Un'altra complicanza acuta dell'anemia falciforme con elevata mortalità è la **sindrome toracica acuta** (o *acute chest syndrome*, ACS). L'ACS è definita dalla comparsa di dolore toracico con febbre spesso associati a sintomi respiratori acuti quali tosse, tachipnea, broncospasmo, accompagnati dall'evidenza di un nuovo infiltrato polmonare. Varie cause sono state riconosciute contribuire alla genesi dell'ACS come: l'ipoventilazione polmonare in concomitanza a crisi dolorose acute con coinvolgimento muscoloscheletrico, infezioni batteriche e/o virali, embolismo grassoso da sofferenza ischemica midollare, *sickling* intravascolare o *in situ* a livello polmonare. In soggetti in età pediatrica è stata documentata un'associazione tra asma bronchiale ed ACS, mentre questo non è stato osservato nei soggetti giovani adulti, dove sono invece gli episodi di broncospasmo in assenza di asma bronchiale ad esporre il paziente a complicanze maggiori di tipo vaso-occlusivo a livello polmonare. Il trattamento medico dell'ACS prevede l'uso di antibiotici ad ampio spettro in combinazione con macrolide, data la presenza di infezioni da parte di microrganismi atipici come il *Mycobacterium pneumoniae*. L'approccio trasfusionale con trasfusione classica o *exchange* è generalmente attuato per ridurre rapidamente la quota di HbS e di cellule S, che partecipano alla patogenesi degli eventi acuti. I giovani pazienti che sperimentano almeno due episodi di ACS meritano un trattamento intensivo con idrossiurea o con un regime trasfusionale cronico per ridurre la quota di HbS e la sua polimerizzazione.

### Crisi dolorosa acuta

Il dolore acuto con coinvolgimento muscolo-scheletrico costituisce la principale presentazione clinica dei pazienti affetti da anemia falciforme. Nei soggetti in età pediatrica ed adolescenziale, la dattilite con coinvolgimento delle mani e/o dei piedi può accompagnare una crisi dolorosa e si osserva precocemente anche nei bimbi di 6 mesi di vita (sindrome mano-piede). I distretti ossei più frequentemente coinvolti sono le ossa lunghe degli arti superiori ed inferiori, ma anche i corpi vertebrali, in particolare nell'area dorso-lombare. In questi casi è sempre necessario escludere altre cause di dolore osteo-articolare quali l'artrite acuta o l'osteomielite.

Il dolore acuto nell'anemia falciforme è sostenuto dalla presenza di almeno tre componenti: il dolore neuropatico, quello nocicettivo ed il dolore idiopatico. I meccanismi coinvolti nella patogenesi delle singole componenti del dolore acuto nell'anemia falciforme sono riportati in tabella III. Pertanto, l'approccio terapeutico generale al

### Tabella III.

Meccanismi coinvolti nella generazione del dolore acuto nelle crisi falcemiche.

Tipologia di dolore	Meccanismo
<b>Dolore Neuropatico</b>	Danno tissutale mediato dall'amplificata risposta infiammatoria Rilascio locale di citochine Rilascio di molecole coinvolte nel <i>signaling</i> del dolore come PGE2 o serotonina
<b>Dolore Nocicettivo</b>	Danno del sistema nervoso periferico: ischemia del nervo in corso di crisi vaso-occlusiva acuta, compressione del nervo, danno diretto del nervo
<b>Dolore Idiopatico</b>	Cause non ancora identificate

controllo del dolore nel crisi acute prevede l'uso di paracetamolo o farmaci anti-infiammatori non steroidei, in associazione anche ad oppioidi maggiori in presenza di dolore intenso e resistente (vedi anche linee guida AIEOP e raccomandazioni, SITE ed ENERCA). Infatti, l'uso combinato di queste molecole consente di agire sulla componente vascolare ed infiammatoria (paracetamolo e FANS) e sulla componente neuropatica (oppioidi), che, se usati ad alto dosaggio sono efficaci anche sul dolore da danno ischemico. Nel paziente con crisi dolorosa acuta l'entità del dolore deve essere sempre quantificata usando una scala del dolore (es. scala con espressioni facciali o scala analogica del dolore) per oggettivarne la gravità ed inviarlo al centro specialistico per valutarne l'eventuale indicazione al ricovero in ambiente protetto.

### Anemizzazione acuta e sequestro splenico

L'anemizzazione acuta in pazienti con falcemia viene definita da una riduzione di almeno 2 g/dL rispetto ai valori di emoglobina cronicamente osservati. Nei pazienti affetti da anemia falciforme, l'anemizzazione acuta si può verificare come risultato di un'infezione da parvovirus B19, che può sostenere una temporanea aplasia midollare, interessando in modo selettivo la serie rossa, o da sequestro splenico. Il sequestro splenico è una complicanza acuta che si osserva generalmente nella popolazione pediatrica affetta da anemia falciforme (nei primi 6 anni di vita), anche se rari casi sono stati descritti in soggetti giovani adulti. Questa condizione porta ad una rapida riduzione dei livelli di emoglobina, spesso associati a trombocitopenia (PLTs < 100.000 /mmc) ed ipovolemia. La diagnosi di sequestro splenico si basa sulla riduzione improvvisa dell'emoglobina, almeno 2 g/dl rispetto ai valori di base, il rilievo di un aumento improvviso del volume splenico ed il dolore addominale. A tale proposito i genitori devono essere addestrati a riconoscere precocemente, attraverso la palpazione dell'addome del proprio figlio un possibile sequestro splenico. L'approccio trasfusionale in questo caso è urgente, anche se deve essere attuato con cautela per prevenire la possibile mobilitazione dei globuli rossi sequestrati a livello splenico, con conseguenti possibili segni di iperviscosità. L'atteggiamento è generalmente conservativo, anche se non vi sono posizioni univoche nella comunità scientifica a tal proposito.

### Self-management e supporto psicologico

Nell'anemia falciforme, un elemento fondamentale della gestione clinica è rappresentato dall'informazione-*self-management* (addestramento) del paziente e dei membri della sua rete familiare, diretto sia al riconoscimento dei fattori e delle condizioni potenzialmente scatenanti gli eventi vaso-occlusivi acuti, sia al trattamento domiciliare delle fasi precoci delle crisi vaso-occlusive acute. Nell'ambito degli strumenti da utilizzare va consigliato: adeguata idratazione (almeno 2 L/die, ma non oltre 4 L/die) in particolare nei mesi estivi, astensione dall'esposizione a temperature estreme (es. freddo-caldo, bagno in acqua fredda, ambienti condizionati), da posture obbligate per lungo tempo (es. prolungati viaggi in aereo, in macchina o a scuola), dall'uso di tabacco e sostanze alcoliche e dall'esercizio fisico anaerobico prolungato. Vanno inoltre evitati viaggi in montagna ad altezze superiori a 1.500 msl, immersioni subacquee e in generale tutte le condizioni che possano esporre i pazienti affetti da anemia falciforme a condizioni prolungate di ipossia (raccomandazioni SITE, ENERCA e AIEOP).

La diagnosi di anemia falciforme spesso crea una condizione intensa di stress psicologico nella rete familiare, alla cui instabilità contribuiscono i frequenti accessi ospedalieri per il *follow-up* e per il trattamento degli eventi acuti. Pertanto, si rende frequentemente

necessario un supporto psicologico che accompagni il paziente e i suoi familiari attraverso le diverse fasi della vita. Inoltre, la possibile comparsa di deficit neuropsichiatrici, sostenuti da eventi ischemici cerebrali acuti, contribuiscono a creare un circolo vizioso che implica un intervento psicologico precoce e spesso richiede un supporto scolastico. Si osserva frequentemente un ritardo nella crescita e nel raggiungimento della maturità sessuale, di cui i genitori debbono essere adeguatamente informati.

### Trattamento medico intensivo

Il trattamento intensivo dei giovani malati affetti da anemia falciforme che presentano crisi dolorose gravi frequenti ( $\geq 3$  all'anno documentate da un ricovero in ambiente ospedaliero) o più episodi di ACS ( $\geq 2$ ) può essere condotto con una duplice strategia: l'introduzione di idrossiurea (HU) o l'inizio di un terapia trasfusionale, che nei soggetti adolescenti e giovani adulti può essere condotta con *exchange* automatizzato o con regime trasfusionale classico; mentre nei bimbi piccoli è proponibile la trasfusione classica o l'*exchange* manuale, dati i limiti degli accessi venosi in questi pazienti. Un'altra indicazione, peraltro ancora oggetto di discussione nell'ambito della comunità scientifica è l'uso di HU in quadri di anemia emolitica cronica grave, che contribuisce a precoci danni d'organo.

L'**idrossiurea (o HU)** viene utilizzata come induttore di gammacatene globiniche, per aumentare la quota di HbF intra-eritrocitaria e ridurre quindi la polimerizzazione dell'HbS, che avviene in modo esponenziale in funzione del suo contenuto intra-eritrocitario. Nell'anemia falciforme, HU può essere considerata una molecola multimodale, avendo degli effetti documentati sulla sintesi di NO endoteliale e midollare, sulla modulazione della risposta infiammatoria e sull'attivazione delle cellule dell'endotelio vascolare. Studi recenti nella popolazione pediatrica falcemica trattata per lungo tempo con HU ne dimostrano il profilo di sicurezza che ne consente l'uso nei pazienti pediatrici. I pazienti trattati con HU richiedono uno stretto monitoraggio clinico-laboratoristico: (i) con emocromo completo almeno ogni 2 settimane dopo l'inizio della terapia e se aumento della posologia (dose di partenza 15 mg/kg/day, aumentando di 5 mg/kg/day fino al raggiungimento del beneficio clinico o la massima dose tollerata), successivamente è sufficiente un controllo ogni 8 mesi; (ii) valutazione della splenomegalia, se presente o se storia positiva per precedente sequestro splenico; (iii) proporre la criopreservazione dello sperma per possibile aspermia indotta dal trattamento.

Il **regime trasfusionale cronico** nei giovani pazienti affetti da anemia falciforme è generalmente introdotto per prevenire eventi acuti cerebrali come lo *stroke* o dopo la documentazione di uno *stroke*, per prevenirne una recidiva oppure ogniqualvolta il trattamento con HU non è tollerato o accettato o non ha avuto un adeguato impatto clinico (*HU non responder*).

Quando praticabile per l'età del paziente e la qualità degli accessi venosi è utile considerare la possibilità di utilizzare tecniche di *exchange* manuale o automatizzata, che consentono di ridurre efficacemente l'HbS, di prevenire fenomeni di iperviscosità e di sovraccarico marziale, che implica l'inizio di un trattamento ferrochelante. L'obiettivo del regime trasfusionale cronico è quello di raggiungere livelli di HbS < 30% o comunque tra 30 e 50%, anche se la percentuale ottimale di HbS per prevenire o ridurre i danni d'organo non sia ancora stata stabilita.

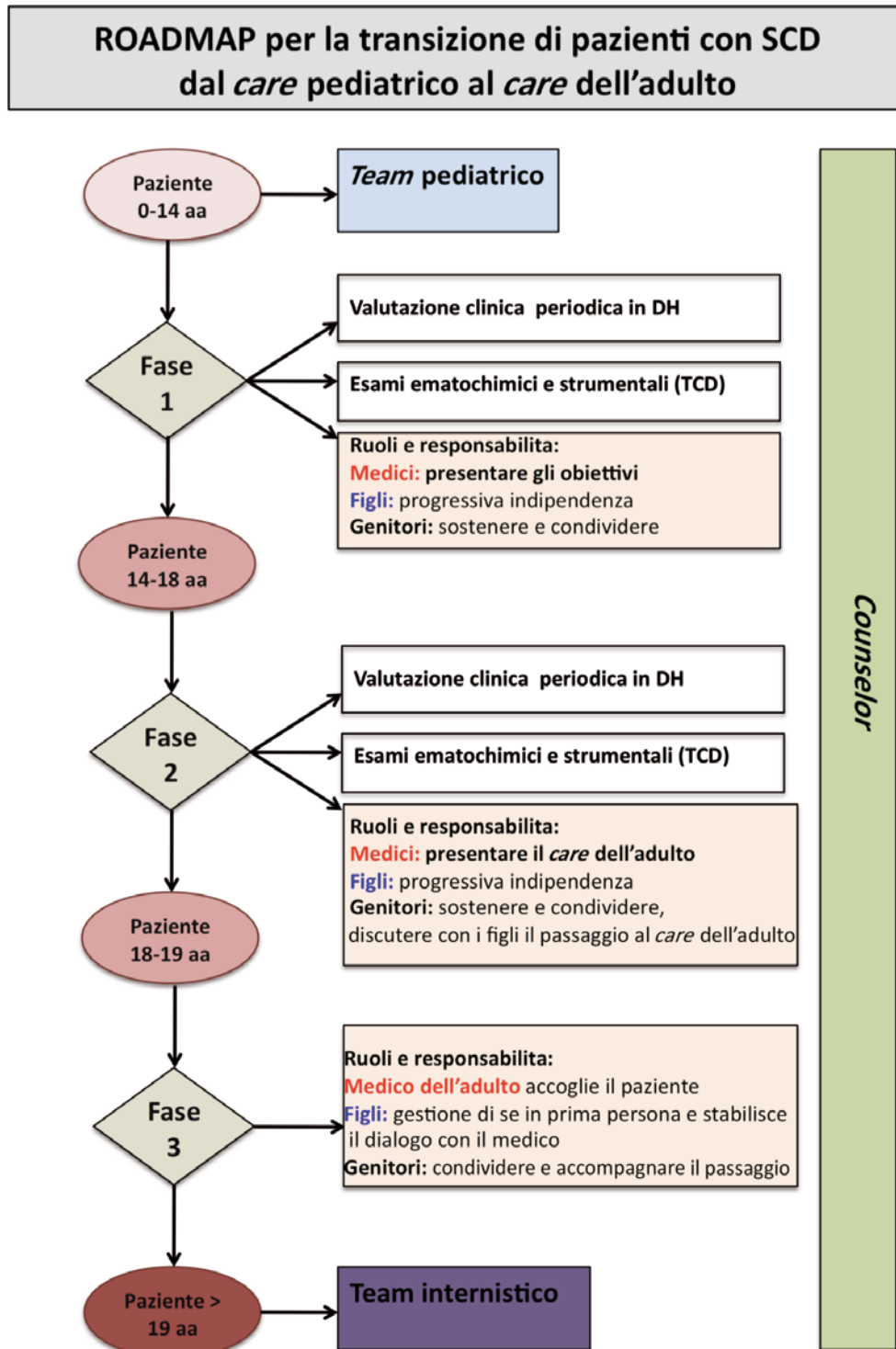
Infine, il **trapianto di cellule staminali** da midollo o da cordone di donatore HLA-identico è un importante strumento di cura e guarigione dell'anemia falciforme. Si raccomanda generalmente un'età inferiore ai 16 anni prima dell'instaurarsi dei gravi danni d'organo relati alla patologia di base. Le indicazioni di maggior rilievo per il

trapianto sono: lo *stroke*, la storia di ricorrenti ospedalizzazioni di necessità di terapia trasfusionale cronica per ACS o gravi crisi dolorose acute ricorrenti ( $\geq 3$  all'anno).

### Transizione dal *care* pediatrico a quello dell'adulto

L'adolescenza costituisce un momento di passaggio importante per i pazienti falcemici. Infatti, durante l'adolescenza la frequenza delle manifestazioni vaso-occlusive acute aumenta in relazione a due fattori principali: il peggioramento delle funzioni d'organo, determi-

nato dalle precedenti reiteranti crisi vaso-occlusive che rendono gli organi *target* per anemia falciforme più vulnerabili agli eventi acuti, e lo stress psico-affettivo legato alla crescita del paziente. Questa implica un coinvolgimento di tutta la sua persona, spesso limitato dalle frequenti visite ospedaliere o dai sintomi relati ai danni d'organo già presenti. Inoltre, al paziente falcemico adolescente viene richiesto uno sforzo psico-affettivo per guadagnare una progressiva indipendenza dalle figure genitoriali e l'autogestione anche degli eventi acuti connessi all'anemia falciforme. Il processo di appropria-



**Figura 2.**

Roadmap per la transizione del paziente falcemico adolescente dal *care* pediatrico a quello dell'adulto. TCD: *transcranial Doppler*, *Counselor*: team di supporto di psicologia medica.

zione del corpo, della malattia, del proprio sé; la visualizzazione psicoaffettiva del nucleo familiare e del mondo “fuori”, rappresentato dagli amici, dai rapporti affettivi elettivi, ma anche dai medici ed infermieri di riferimento, costituiscono un momento molto delicato e fragile nella gestione clinica del paziente affetto da anemia falciforme. Studi condotti su pazienti affetti da gravi emoglobinopatie nei centri statunitensi per anemia falciforme hanno evidenziato come i maggiori fruitori dei servizi di pronto soccorso siano i soggetti falcemici tra i 18 e 30 anni. Questi rappresentano anche la popolazione di malati che richiedono più frequentemente una ri-ospedalizzazione a 30 giorni dalla dimissione dopo un evento acuto maggiore sostenuto dalla patologia di base. In quest’ottica si stanno sviluppando nuove esperienze, sia a livello europeo che statunitense, di clinica di transizione tra il *care* pediatrico e quello dell’adulto. Nel Centro che segue i pazienti falcemici dell’Università di Verona, in collaborazione con il gruppo dei pediatri dedicati al care dei pazienti drepanocitici e al servizio di psicologia-psichiatria medica, abbiamo elaborato una possibile *roadmap* di transizione del paziente pediatrico al servizio dell’adulto. Il protagonista principale è progressivamente il paziente, che diviene il centro della cura e si rende progressivamente responsabile di sé e dell’interfaccia con il personale medico, in un momento di passaggio e di crescita, che interessa anche le figure genitoriali che abbandonano progressivamente la *maternage* per divenire *care-givers*, ovvero soggetti che condividono e sostengono il paziente nei processi di cura (Fig. 2).

## Conclusioni e prospettive per il futuro

L’anemia falciforme o drepanocitosi è una malattia emergente nella nostra realtà sanitaria nazionale ed europea. La precoce identificazione dei soggetti affetti da anemia falciforme consente la corretta presa in carico con un approccio olistico, che vede impegnate figure professionali differenti, il pediatra di base, il pediatra dei centri specializzati, l’internista, l’ematologo, il *team* infermieristico e tutti gli specialisti che possono contribuire alla salute di questi pazienti. È importante che il paziente sia accompagnato e sostenuto attraverso le varie fasi della vita, e diventi sempre più cosciente della propria malattia e degli strumenti neuropsichiatrici e medici, che gli consentono di affrontare le tappe di crescita e di inserimento nella vita sociale. Pertanto, i centri specialistici sono chiamati non solo a fornire un punto di riferimento nella gestione dei casi complessi, ma anche a contribuire alla formazione del paziente e della sua rete familiare, stabilendo una stretta collaborazione con i pediatri e medici di medicina generale sul territorio, i quali costituiscono spesso la prima interfaccia assistenziale per questi pazienti e le loro famiglie.

## Bibliografia

Adams R, McKie V, Nichols F et al. *The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease*. N Engl J Med 1992;326:605-10.  
 Adams RJ and Brambilla D. *Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease*. N Engl J Med 2005;353:2769-78.  
 \* Studio sugli effetti di del trattamento trasfusionale cronico e TCD.  
 Ballas SK and Darbari DS. *Neuropathy, neuropathic pain, and sickle cell disease*. Am J Hematol 2013;88:927-9.  
 \*\* *Review* sui meccanismi di dolore acuto e cronico nell’anemia falciforme e strategie terapeutiche.  
 Bernaudin F, Socie G, Kuentz M et al. *Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease*. Blood 2007;110:2749-56.  
 Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C et al. *Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort*. Blood 2011;117:1130-40; quiz 1436.

\*\* Studio di popolazione pediatrica falcemica trattata precocemente per patologia cerebrovascolare.

Blinder MA, Vekeman F, Sasane M et al. *Age-related treatment patterns in sickle cell disease patients and the associated sickle cell complications and healthcare costs*. Pediatr Blood Cancer 2013;60:828-35.

Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL et al. *Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease*. JAMA 2010;303:1288-94.

\*\* Studio sull'utilizzazione dei dipartimenti di emergenza da parte dei pazienti affetti da anemia falciforme.

Cohen RT, Madadi A, Blinder MA et al. *Recurrent, severe wheezing is associated with morbidity and mortality in adults with sickle cell disease*. Am J Hematol 2011;86:756-61.

Colombatti R, Dalla Pozza LV, Mazzucato M et al. *Hospitalization of children with sickle cell disease in a region with increasing immigration rates*. Haematologica 2008;93:463-4.

Colombatti R, Perrotta S, Samperi P et al. *Comprehensive care for sickle cell disease immigrant patients: a reproducible model achieving high adherence to minimum standards of care*. Pediatr Blood Cancer 2012;59:1275-9.

Colombatti R, et al. *Organizing national responses for rare blood disorders: the Italian experience with sickle cell disease in childhood*. Orphanet J Rare Dis 2013;8:169.

Connes P, Verlhac S and Bernaudin F et al. *Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia*. Br J Haematol 2013;161:484-98.

Davies EG, Riddington C, Lottenberg R et al. *Pneumococcal vaccines for sickle cell disease*. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD003885.

De Franceschi L, Bachir D, Galacteros F et al. *Oral magnesium supplements reduce erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease*. J Clin Invest 1997;100:1847-52.

De Franceschi L, Baron A, Scarpa A et al. *Inhaled nitric oxide protects transgenic SAD mice from sickle cell disease-specific lung injury induced by hypoxia/reoxygenation*. Blood 2003;102:1087-96.

De Franceschi L, Cappellini MD and Olivieri O et al. *Thrombosis and sickle cell disease*. Semin Thromb Hemost 2011;37:226-36.

\*\* *Review* sui meccanismi fisiopatologici coinvolti nella patogenesi dei danni acuti d’organo nei pazienti affetti da anemia falciforme.

De Franceschi L and Corrocher R. *Established and experimental treatments for sickle cell disease*. Haematologica 2004;89:348-56.

\*\* *Review* su nuove strategie terapeutiche nell’anemia falciforme.

De Franceschi L, Finco G, Vassanelli A et al. *A pilot study on the efficacy of ketorolac plus tramadol infusion combined with erythrocytapheresis in the management of acute severe vaso-occlusive crises and sickle cell pain*. Haematologica 2004;89:1389-91.

De Franceschi L, Platt OS, Malpeli G et al. *Protective effects of phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibition in the early phase of pulmonary arterial hypertension in transgenic sickle cell mice*. FASEB J 2008;22:1849-60.

de Montalembert M, et al. *Long-term hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease: tolerance and clinical outcomes*. Haematologica 2006; 91: 125-128.

De Montalembert M, Brousse V, Elie C et al. *ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children*. Am J Hematol 2011;86:72-5.

\*\* Raccomandazioni ENERCA per il trattamento dei pazienti affetti da anemia falciforme in età pediatrica.

De Montalembert M and Guitton C. *Transition from paediatric to adult care for patients with sickle cell disease*. Br J Haematol 2013.

\*\* Studio sulle strategie di transizione dei pazienti dal *care* pediatrico a quello dell’adulto.

DeBaun MR, Armstrong FD, McKinstry RC et al. *Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia*. Blood 2012;119:4587-96.

Delmonte L, Cantini M, Olivieri O et al. *Immunoglobulin-resistant delayed hemolytic transfusion reaction treated with rituximab in an adult sickle cell patient*. Transfusion 2013;53:688-9.

Green NS and Barral S. *Emerging science of hydroxyurea therapy for pediatric sickle cell disease*. Pediatr Res 2013.

Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumoniae and asthma in children: diagnostic issues*. Clin Infect Dis 2004;39:1251-2; author reply 1252-3.

- Hogan AM, Kirkham FJ, Prengler M et al. *An exploratory study of physiological correlates of neurodevelopmental delay in infants with sickle cell anaemia*. Br J Haematol 2006;132:99-107.
- Johnston SL and Martin RJ. *Chlamydomydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis?* Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1078-89.
- Levine L and Levine M. *Health care transition in thalassemia: pediatric to adult-oriented care*. Ann N Y Acad Sci 2010;1202:244-7.
- Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A et al. *Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling*. Blood 2013;122:1072-8.
- Miller ST. *How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease*. Blood 2011;117:5297-305.
- \*\* Studio multicentrico dell'outcome di pazienti affetti da anemia falciforme, inseriti in un programma di trapianto di cellule staminali da midollo o cordone di donatori HLA-identici.
- Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al. *Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors*. Blood 1998;91:288-94.
- Prengler M, Pavlakakis SG, Prohovnik I et al. *Sickle cell disease: the neurological complications*. Ann Neurol 2002;51:543-52.
- Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL et al. *Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease*. Blood 2010;115:3447-52.
- \*\* Review sulla sopravvivenza dei bimbi affetti da anemia falciforme.
- Roberts I and De Montalembert M. *Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenges for hematologists in Europe*. Haematologica 2007;92:865-71.
- Sabaa N, De Franceschi L, Bonnin P et al. *Endothelin receptor antagonism prevents hypoxia-induced mortality and morbidity in a mouse model of sickle-cell disease*. J Clin Invest 2008;118:1924-33.
- Sheehan VA, Hansbury EN, Smeltzer MP et al. *Transcranial Doppler velocity and brain MRI/MRA changes in children with sickle cell anemia on chronic transfusions to prevent primary stroke*. Pediatr Blood Cancer 2013;60:1499-502.
- Switzer JA, Hess DC, Nichols FT et al. *Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future*. Lancet Neurol 2006;5:501-12.
- Thornburg CD, Files BA, Luo Z et al. *Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial*. Blood 2012;120:4304-10; quiz 448.
- \*\* Studio sull'uso di HU nella popolazione pediatrica.
- Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL et al. *Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease*. Br J Haematol 2011;154:387-97.
- Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J et al. *A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease*. Br J Haematol 2007;136:501-8.
- Vinchi F, De Franceschi L, Ghigo A et al. *Hemopexin therapy improves cardiovascular function by preventing heme-induced endothelial toxicity in mouse models of hemolytic diseases*. Circulation 2013;127:1317-29.
- Wang WC, Ware RE, Miller ST et al. *Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG)*. Lancet 2011;377:1663-72.
- Weatherall DJ. *The global problem of genetic disease*. Ann Hum Biol 2005;32:117-22.
- Weatherall DJ and Clegg JB. *Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem*. Bull World Health Organ 2001;79:704-12.

## Corrispondenza

Lucia De Franceschi, Dipartimento di Medicina, Sezione di Medicina Interna, Università di Verona, Verona. Policlinico GB Rossi; P.le L. Scuro, 10, 37134 Verona. Tel.: +39 045 8124401. Fax: +39 045 8027473. E-mail: lucia.defranceschi@univr.it.