

L'anemia falciforme

MARZIA LAZZERINI¹, MARCO RABUSIN²

¹UOC di Pronto Soccorso e Primo Accoglimento, ²UO di Emato - Oncologia, Dipartimento di Pediatria, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

L'anemia falciforme è una delle grandi piaghe dell'Africa. Ma è anche, certamente, dopo la tratta degli schiavi e dopo le nuove ondate migratorie, la più frequente (dopo la sferocitosi), e la più grave tra le patologie dell'eritrocita, anche in Occidente. È una malattia potenzialmente mortale e invalidante, specie nel bambino. Conoscerla vuol dire modificarne significativamente gli esiti.

L'anemia falciforme (AF) è una malattia autosomica recessiva, in cui la sostituzione di un unico amminoacido (acido glutammico con la valina) nella catena β della globina produce un'emoglobina anomala (HbS) che in situazioni favorevoli polimerizza e distorce il globulo rosso (GR) nella caratteristica forma a falce, causando crisi vaso-occlusive ricorrenti e anemia emolitica cronica.

La mutazione genetica responsabile della malattia è probabilmente stata selezionata, come per altre emoglobinopatie, come fattore protettivo nei confronti del plasmodio della malaria. Si ritiene che la mutazione sia avvenuta contemporaneamente in diverse regioni del mondo, originando quattro differenti aplotipi maggiori, tre in Africa (denominati in base alla regione d'origine aplotipo Benin, Bantu e Senegal) e uno, l'aplotipo indo-europeo o arabo-indiano, in Arabia Saudita e in Asia¹. Il gene mutato si è poi diffuso con le guerre e con le rotte commerciali dall'Africa sahariana al Mediterraneo (aplotipo Benin in Sud Italia)^{2,3}, o più diffusamente lungo le vie del traffico dalle colonie (tre aplotipi, Senegal, Bantu e Benin in Portogallo)⁴ e con le tratte degli schiavi nelle Americhe e nei Caraibi.

DIMENSIONI DEL PROBLEMA

La prevalenza del trait falciforme è intorno al 30% nelle zone dell'Africa do-

SICKLE CELL DISEASE

(Medico e Bambino 2006;25:223-234)

Key words

Sickle cell disease, Diagnosis, Clinical features, Management

Summary

Sickle cell disease (SCD) is one of the most prevalent haemoglobinopathies in the world, being related to areas where malaria is or was endemic. In Italy the majority of patients still live in Sicily, where the overall HbS gene frequency is 2%. Domestic migration and recent immigration from foreign countries, in particular from Africa, has contributed to the further diffusion of SCD in Central and Northern Italy. With the global scope of SCD, paediatricians need to be familiar with the knowledge of its clinical presentations and treatment. Much progress has been made during the past decades in understanding its natural history and management. This review addresses the current knowledge on SCD epidemiology, pathophysiology, diagnosis, clinical features, prognosis, treatment and prevention. Guidelines of the management of its most serious complications, as acute chest syndrome, stroke, priapism, pain episodes and indication to transfusion therapy, hydroxyurea, bone marrow transplantation are discussed.

ve la malaria è endemica¹, dell'8% nei neri americani⁵, del 3% della popolazione in Brasile⁶. Nell'area mediterranea il trait falciforme è diffuso soprattutto in Grecia (2-30%)⁷, Turchia (3-10%)⁸, Sud Italia (2% in Sicilia)⁹, Francia (0,1-5%)¹⁰, Portogallo (0,3%)⁴, Spagna (0,002%)¹¹. È inoltre presente in Europa Centrale e del Nord a seguito dell'immigrazione, anche con prevalenze rilevanti (0,47% in Gran Bretagna)¹². Una recente sorveglianza presso i Centri di Emato-Oncologia italiani ha identificato 829 casi sintomatici nel nostro Paese, di cui oltre l'80% di origine italiana¹³. La maggior parte dei pazienti proviene dal meridione e dalla Sicilia, ma il 20% risiede

in Centro e Nord-Italia. I soggetti sintomatici di origine italiana presentano in maggioranza (70%) una doppia eterozigosi HbS/beta-talassemia (S-Th), clinicamente meno severa (i soggetti eterozigoti sono asintomatici); il rimanente sono monozigoti per l'HbS (SS), e una piccola parte presenta l'associazione dell'HbS con altre emoglobine atipiche (es. HbD). Circa il 20% dei casi residenti in Italia (ma il dato è sicuramente sottostimato) sono soggetti immigrati, per lo più di origine africana, residenti soprattutto in Nord-Italia. Questi sono in larga prevalenza omozigoti (SS)¹³.

Nella razza africana e negli afro-

Aggiornamento monografico

americani negli Stati Uniti è frequente la doppia eterozigosi con HbS/HbC⁵.

FISIOPATOLOGIA

L'AF è una malattia a severità variabile. La formazione dell'HbF è un evento monogenico, ma numerosi altri geni, detti geni effettori secondari, concorrono a determinare il fenotipo (es. geni dell' α e γ globina, geni d'espressione delle molecole d'adesione)¹.

Caratteristiche dell'HbS

La presenza della valina in luogo dell'acido glutammico nella struttura della globina è un sito specifico di legame che, in situazioni di deossigenazione, reagisce con siti complementari. In virtù di questo legame molecole di HbS adiacenti si "accoppiano" formando lunghe catene di polimeri insolubili, che, allineandosi paralleli all'asse maggiore della cellula, la distorcendo nella caratteristica forma a falce. I GR falcemizzati sono rigidi e facilmente predisposti all'emolisi (intra- ed extravascolare) e all'occlusione dei vasi^{1,14-16}.

Fattori determinanti la falcemizzazione

Con la deossigenazione c'è un ritardo variabile tra millisecondi e secondi prima della formazione di polimeri, e dopo il quale questi aumentano rapidamente (Tabella I). La durata di questo "tempo permissivo" è direttamente dipendente dalla concentrazione intracellulare di Hb (MCHC). D'altra parte al livello di ossigenazione capillare i GR sono in buona parte già instabili e un rallentamento del circolo diventa un fattore determinante le crisi vasocclusive. Sono predisposti i distretti a basso flusso (midollo osseo, milza). Stimoli freddi applicati sulla cute (vasocostrittivi) possono scatenare episodi vasocclusivi e soggetti che emigrano da Paesi tropicali a Paesi a clima rigido possono andare incontro a un peggioramento del quadro clinico, con maggiore ricorrenza delle crisi¹⁵.

Anche l'acidosi, diminuendo l'affinità dell'Hb per l'ossigeno, favorisce la falcemizzazione della cellula.

L'ANEMIA FALCIFORME E IL MITO DELLA REINCARNAZIONE

Il mito della reincarnazione, molto diffuso in passato in Africa, si deve forse all'anemia falciforme. In Nigeria, ad esempio, si riteneva che bambini nati in famiglie particolari soffrissero di un male oscuro che portava infine al decesso, e che reincarnassero nei loro fratelli con le stesse caratteristiche fisiche, perpetuando indefinitivamente il ciclo della vita e della morte. La condizione era nota in tutto il continente africano e aveva assunto diverse denominazioni nelle diverse tribù. Fu descritta come malattia mortale, caratterizzata da decorso ricorrente e infarti splenici già nell'800 (Lebby 1846, Hodempyl 1898), ma di fatto fu scoperta a Chicago, dal dr. James Herrick che per primo descrisse "eritrociti peculiarmente allungati e a forma di falce" in un suo giovane studente di razza nera (1910).

Per approfondire: Onwubalili JK. Sickle-cell anaemia: an explanation for the ancient myth of reincarnation in Nigeria. *Lancet* 1983;2(8348):503-5.

FATTORI PRO-FALCEMIZZANTI

1. Ipossia assoluta (montagna, viaggi in elicottero) e relativa (polmonite, broncospasmo, cardiopatia, ipertrofia adenoidea, attività fisica intensa, sedazione)
2. Acidosi (infiammazione-flogosi, stasi vascolare, digiuno, insufficienza renale)
3. Disidratazione (diarrea, vomito, attività fisica, calore, febbre, diuretici)
4. Stasi vascolare (setticemia, scompenso cardiaco, laccio emostatico, lunga immobilizzazione)
5. Clima freddo, stimoli freddi
6. Attivazione della flogosi (infezioni)

Tabella I

Recentemente, si valorizza nella patogenesi della malattia il ruolo delle molecole di adesione presenti sulla membrana cellulare. Nell'AF sia i GR che i neutrofilo esprimono alcuni recettori di superficie (integrina $\alpha 4\beta 1$) che conferiscono maggiore adesività all'endotelio capillare e alla fibronectina plasmatica, in particolare dopo l'attivazione con fattori della flogosi (come il TNF- α) e che (CD36, glicano-sulfati) legano la trombospodina secreta dalle piastrine e altri fattori plasmatici, inclusi i fattori della coagulazione, favorendo la formazione di trombi intravascolari^{1,14-16}. Le iterazioni tra cellule sono tanto maggiori quanto maggiore è il numero di cellule con caratteristiche anomale (*alto ematocrito, leucocitosi*)^{1,14-16}.

Il processo di falcemizzazione è inizialmente reversibile, ma col tempo ripetuti episodi danneggiano irreversibilmente la membrana cellulare con alterazione delle pompe cationiche (cotrasporto KCl, canali Ca-dipendenti per il K), con perdita di acqua e aumento della densità cellulare, sempre minore deformabilità, maggiore rico-

noscibilità dal sistema monocito macrofagico, aumento dell'adesività all'endotelio. Infine, la cellula diviene irreversibilmente falcemizzata: queste cellule sono caratterizzate da una membrana completamente rigida, mantengono la loro forma anche quando l'Hb è completamente ossigenata, rendono il sangue iperviscoso e predispongono in un circolo vizioso a successive crisi^{1,14-16}.

L'HbF è invece il maggiore fattore protettivo in grado di aumentare la solubilità dell'HbS, grazie a un residuo di glutammina in $\gamma 87$ che inibisce il legame critico tra le due catene di emoglobina e la formazione di polimeri¹⁵. I fenotipi Benin (diffuso in Italia) e Bantu sono associati a minori livelli di HbF e sono clinicamente più severi¹⁶. La persistenza dell'Hb fetale è invece una condizione frequente in Arabia Saudita, che rende ragione della minore severità della malattia negli individui originari di queste zone.

Le doppie eterozigosi HbS/Tal α o β (diffuse in Italia) e HbS/HbC (negli USA) sono meno severe dell'omozigosi SS, perché queste emoglobine si le-

PRINCIPALI QUADRI CLINICI DELL'ANEMIA FALCIFORME

Quadro clinico	Caratteristiche
<i>Sindrome mani-piedi</i>	Tipicamente la prima modalità di esordio. Edema doloroso al dorso delle mani e dei piedi, tipicamente simmetrico. Se avviene prima dell'anno di vita, indica un malattia a espressione severa
<i>Sindrome acuta toracica</i>	In oltre il 40% dei pazienti, più comune nei bambini
<i>TIA, Stroke</i>	Nel 10% dei pazienti in età pediatrica
<i>Priapismo</i>	Nel 10-40% dei pazienti. Può complicarsi in disfunzione erettile
<i>Crisi di dolore</i>	In oltre il 70% dei soggetti, molto frequenti in alcuni, rare in altri
<i>Crisi di sequestro</i>	Tipica dei bambini < 6 anni, spesso preceduta da infezione
<i>Infezioni</i>	Rischio aumentato di infezioni e sepsi da pneumococco, osteomieliti da salmonella, negli adulti infezioni urinarie da <i>E. coli</i>
<i>Ritardo di crescita</i>	Solo nei casi severi e non trattati, fenotipo caratteristico
<i>Crisi iperemolitica</i>	Non molto frequente, generalmente secondaria a malaria
<i>Crisi aplastica</i>	Da Parvovirus B 19, più tipicamente a distanza da una infezione
Nell'adolescente	
<i>Enuresi</i>	Primo sintomo dell'insufficienza renale cronica
<i>Necrosi avascolare ossea</i>	Nel 10-50% dei giovani adulti
<i>Ulcere perimalleolari</i>	Nel 20% degli adolescenti
<i>Deficit cognitivo</i>	Descritto il rischio di deficit cognitivo per infarti silenti
<i>Disturbi relazionali</i>	Frequente non accettazione della malattia cronica

Tabella II

gano tra loro in misura intermedia, con minore formazione di polimeri e minore tendenza a falcemizzare i GR (eccetto nella forma HbS/ β^0 , indistinguibile per severità dall'omozigosi HbS/ HbS)¹⁷.

QUADRI CLINICI

La malattia si manifesta solo dopo il 4° mese di vita, con la progressiva riduzione dell'HbF. Si tratta di una malattia emolitica cronica (tra le crisi si verificano una moderata anemia normocitica e una moderata splenomegalia), con crisi di anemizzazione acute in risposta a fattori favorevoli, associata a danno d'organo secondario e predisposizione alle infezioni (Tabella II).

Crisi vasocclusive

Le crisi vasocclusive sono favorite in organi a flusso ematico lento (milza, ossa, fegato, midollare renale) e ad attività metabolica più elevata (cervello, placenta, muscoli), ma qualsiasi distretto vascolarizzato può essere interessato e sedi multiple possono essere coinvolte simultaneamente. Frequentemente sono accompagnate da febbre, come causa scatenante (infezione primaria) o per sovrainfezione, o per attivazione della flogosi su base del danno tissutale (TNF, IL-6). Gli episodi possono persistere giorni o anche settimane.

- **Sindrome mani-piedi:** è tipicamente la prima modalità di esordio clinico dell'AF. È favorita dal deficit di irrorazione tipico dell'età della

crescita e dalla mancanza di un circolo collaterale efficiente a livello delle piccole ossa delle estremità. Clinicamente si manifesta come un edema doloroso del dorso di mani e piedi, spesso, se non sempre, simmetrico (Figura 1). Istologicamente si tratta di una necrosi ischemica. Può sovrainfezzare con formazione di ascessi ossei e fistole cutanee^{1,14-17}.

- **Sindrome acuta toracica:** sono crisi di occlusione dei capillari polmonari. Possono essere favorite da interventi chirurgici, asma, apnee notturne, fumo, o da polmoniti (anche virali). Almeno la metà dei casi sono preceduti da crisi vasocclusive a livello di un altro distretto, e si associano a microemboli grassosi, da concomitante necrosi del midollo osseo (ad esempio a livello delle coste). Possono coesistere i segni e i sintomi di un'infezione respiratoria, rispetto alla quale la sindrome acuta toracica si rende evidente generalmente con comparsa di dolore toracico e osseo, e aggravamento dell'ipossia. L'Rx può essere inizialmente negativo; in seguito compaiono infiltrati, spesso multifocali e in particolare ai lobi inferiori, fino a completo opacamento di un segmento vascolare (Figura 2). Il 10% circa dei pazienti necessita di ventilazione meccanica. La mortalità nei contesti di studio è del 3%, probabilmente più alta là dove la condizione non viene riconosciuta o debitamente trattata^{1,14-19}.

- **Eventi acuti a livello del circolo cerebrale:** nei nostri Paesi il rischio di uno stroke prima dei 18 anni di età è del 10% (sicuramente più elevato in Paesi dove la malaria è endemica); il picco d'incidenza è tra i 6 e i 9 anni^{1,14-17}. Nel 90% in età infantile si tratta di infarti ischemici, che si presentano generalmente con segni focali (convulsioni, deficit sensitivi, disturbi visivi) in un bambino tipicamente tranquillo. Cefalea intensa, con irritabilità e possibile alterazione dello stato di coscienza sono più tipiche dell'emorragia cerebrale, che è un evento raro, prevalente negli adolescenti e nei giovani adulti. Convulsioni generalizzate e/o sin-

Aggiornamento monografico



Figura 1. Sindrome mani-piedi.

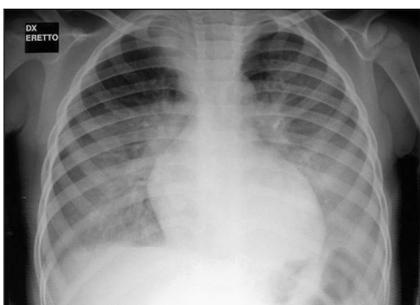


Figura 2. Radiografia del torace: sindrome acuta toracica in un bambino di 4 anni.



Figura 3. Radiografia del bacino: esiti di osteoartrite d'anca sinistra, con deformità della testa del femore e dell'acetabolo, risalita del collo femorale.

copi possono accompagnare uno stroke, ma sono più comuni nell'emorragia sub-aracnoidea. Può coesistere rigidità nucale¹⁵.

- **Priapismo:** si tratta di una complicanza molto dolorosa e frequente; si manifesta in età pediatrica nel 10-

40% dei soggetti, mentre in età adulta sino al 90% dei drepanocitici ha sofferto almeno un episodio^{1,14-17}. Per prevenire le ricadute si raccomanda di evitare l'eccessiva distensione della vescica, l'attività sessuale prolungata, mantenere sempre una buona idratazione, e trattare sempre eventuali infezioni della prostata e delle vie urinarie.

- **Crisi mesenteriche:** l'occlusione dei piccoli vasi mesenterici con alterazione della motilità intestinale può mimare un quadro di addome acuto¹.
- **Insufficienza renale acuta:** generalmente da necrosi papillare acuta; è un evento raro, che avviene in genere in un quadro di insufficienza acuta multiorgano, ma molto severo per le complicanze metaboliche associate e la difficoltà ad espandere il circolo^{1,14-17}.
- **Crisi di dolore osseo:** come crisi isolate sono più tipiche del bambino sopra i 5 anni, soprattutto alle diafisi delle ossa lunghe e alla colonna. Sono molto frequenti in alcuni pazienti, rare in altri. Avvengono spesso senza causa apparente (a volte in corso di stress emotivi, o ciclo mestruale), e sono frequenti di notte. Possono provocare dolori anche migranti, e possono accompagnarsi a febbre/febbre (diagnosi differenziale con il reumatismo articolare acuto). Per la presenza di dolore, febbre, e frequente rialzo della PCR, la diagnosi differenziale con un episodio infettivo (osteomielite) può essere difficile. Se disponibile, la scintigrafia ossea può aiutare in tal senso, ricordando che il tecnezio identifica l'osteomielite, la colloide le zone ischemiche. La terapia antibiotica comunque, per il rischio di sovrainfezione su tessuto ischemico, è spesso ragionevole, almeno negli episodi che richiedono ospedalizzazione^{1,14-17}.

Crisi di sequestro nel sistema reticolo-endotelio

Sono tipiche del bambino piccolo, in genere in corso a un episodio infettivo, potenzialmente a rischio di decesso se gravi. Una grande quantità di sangue viene sequestrato a livello della milza

e del fegato; il bambino si presenta con i segni dell'anemia acuta (pallore, astenia, tachipnea, tachicardia), epatosplenomegalia e dolore addominale anche molto severo. Può coesistere trombocitopenia¹. Il ripetersi delle crisi determina, in particolare nel soggetto omozigote SS, ischemia tissutale e atrofia splenica (milza non palpabile, in genere dopo i 5 anni di età), mentre i soggetti con doppia eterozigosi (S-Th) presentano splenomegalia¹⁴⁻¹⁷.

Crisi iperemolitiche

Crisi di iperemolisi possono avvenire sempre in corso di infezione. In Africa, tipicamente, si associano a malaria^{1,20}.

Crisi aplastiche

Il parvovirus B19 può provocare blocco midollare con conseguente anemia anche severa (la vita media del GR nell'AF è già ridotta a 20 giorni circa). L'anemia aplastica va sospettata in caso di anemizzazione con scomparsa di reticolociti, in genere a distanza da un episodio febbrile^{1,14-17,20}.

Aumentata suscettibilità alle infezioni

I soggetti con AF hanno un deficit di immunità multifattoriale, in parte secondario all'iposplesmismo funzionale, in parte a difetti di funzione dei neutrofilo e della via alternativa del complemento, con un rischio aumentato di infezioni da germi capsulati, soprattutto pneumococco e *Haemophilus influenzae* di tipo B (Hib), e di osteomieliti da *Salmonella* (Figura 3). In studi storici il rischio è aumentato di 100-200 volte per lo pneumococco e di 60-70 volte per l'Hib. Nei giovani adulti sono frequenti le sepsi da *Escherichia coli* a partenza dal tratto urinario^{1,14-17}.

Anemia emolitica cronica

Al di fuori delle crisi acute i valori di Hb media oscillano tra 6 e 9 g/dl, con moderata elevazione degli indici di emolisi (bilirubina indiretta, LDH, TGO). I bassi livelli di emoglobina nel soggetto drepanocitico sono ben tollerati, poiché l'HbS ha una minore affinità per l'ossigeno e quindi lo cede più facilmente ai tessuti. L'anemia emolitica cronica provoca un deficit di folati.

COMPLICANZE A LUNGO TERMINE

Crescendo, i bambini con AF presentano complicanze secondarie al ricorrere di crisi vasocclusive con necrosi tissutale e progressivo danno di organo.

- **Danno renale:** la nefropatia dell'AF è favorita dall'ambiente acido e iperosmolare della midollare renale. Tutto il rene è coinvolto, dalla prima decade di vita con danno progressivo (nefrite interstiziale focale, tubulopatia, sindrome nefrosica). La prima manifestazione della nefropatia è generalmente l'ipostenuria^{1,21}. L'ematuria è comune. La proteinuria è presente in circa il 25% degli adulti e può migliorare in terapia con ACE-inibitori^{22,23}. L'insufficienza renale cronica compare generalmente dopo la quarta decade di vita e ha una frequenza del 5-20%¹⁴⁻¹⁷.
- **Encefalopatia cronica:** è descritto che sino al 10% dei ragazzi con AF possa sviluppare nel tempo un danno cognitivo (grado lieve-moderato), secondario a crisi vasocclusive minime "silenti"²⁴.
- **Ulcere perimalolari:** è una tipica complicazione dell'adolescente (20%), secondaria alla precarietà della vascolarizzazione cutanea¹⁴⁻¹⁷.
- **Complicanze ossee e articolari:** anomalie vertebrali (a "bocca di pesce") sono tipiche dell'AF come risultato di infarti ripetuti¹⁷. La necrosi avascolare ossea è frequente (10-50%) nei giovani adulti, soprattutto a livello della testa del femore e dell'omero; causa dolore cronico e può necessitare di intervento chirurgico. Anche il rischio di infezioni e di insuccesso dopo posizionamento di protesi è maggiore rispetto alla popolazione generale^{1,14-17}.
- **Tratto gastro-enterico:** i pazienti con AF sono a rischio di gastrite per l'alto uso di analgesici¹⁵.
- **Sistema genitale:** gli episodi ripetuti o prolungati di priapismo possono esitare in disfunzione erettile^{1,17}.
- **Coinvolgimento cardiaco:** le coronarie sono vasi relativamente protetti da eventi acuti, poiché ad alto flusso. Studi tramite SPECT hanno

tuttavia evidenziato la possibilità di un deficit di perfusione da insufficienza del microcircolo e non sarebbero infrequenti anche in età pediatrica i sintomi di ischemia cronica (dolore toracico, dilatazione e/o ipocinesia del ventricolo sinistro, anomalie elettrocardiografiche)²⁵. In età adulta il coinvolgimento cardiaco ha una prevalenza del 10-30%. L'ipertrofia ventricolare e la possibilità di uno scompenso congestizio correlano con la severità della malattia, con la gravità dell'anemia cronica, e con la presenza di ipertensione polmonare. Può coesistere inoltre un danno secondario all'emosiderosi per trasfusioni ripetute^{1,14-17}.

- **Insufficienza polmonare cronica e ipertensione polmonare:** la ricorrenza di sindromi toraciche può determinare fibrosi con un quadro di insufficienza di tipo restrittivo²⁶. Fino al 30% dei pazienti adulti presenta ipertensione polmonare²⁷. Questa complicanza è comune ad altre anemie emolitiche (talassemia, sferocitosi), e deriva dalla liberazione di Hb e arginasi cellulare in circolo, che agiscono come scavenger dell'ossido nitrico (NO) e catalizzatori di fattori ossidanti. In corso di episodi ipossici viene quindi a mancare il principale meccanismo di difesa endoteliale e di vasodilatazione, favorendo la trombosi, con progressiva perdita del letto capillare. L'esame di screening per l'ipertensione polmonare è l'ecocardiografia con valutazione della velocità di flusso del rigurgito tricuspide (il cut-off di 2,5 m/sec è considerato adeguato per la prescrizione di un intervento farmacologico con vasodilatatori)^{27,28}.
- **Danno epatico:** in un'ampia casistica italiana solo l'1% dei pazienti ha presentato un'alterazione rilevante della funzione epatica²⁹. L'origine dell'epatopatia è multifattoriale (siderosi, epatiti post-trasfusionali). I calcoli di bilirubina sono quasi la norma (40-70%), ma sono in genere asintomatici^{1,29}.
- **Retinopatia:** rara nell'Hb SS, molto più comune nell'Hb SC; in genere si verifica in età adulta. L'occlusione

dei piccoli vasi retinici con neovascolarizzazione è asintomatica fino all'occorrenza di un'emorragia. Negli stadi tardivi la malattia può comportare distacco di retina. L'occlusione dell'arteria retinica centrale, con perdita acuta della vista, è una emergenza che necessita di immediata valutazione specialistica^{1,17}.

Crescita e sviluppo

I bambini drepanocitici con malattia non riconosciuta presentano un habitus caratteristico (testa grande, bozze frontali da stimolazione midollare, torace stretto con diametro antero-posteriore aumentato, addome globoso per l'organomegalia, pelvi stretta, arti inferiori lunghi). Nella maggior parte delle realtà questa è ormai una descrizione storica, e i bambini si presentano solo con un modesto deficit staturponderale e una modesta sproporzione tronco-arti. In alcuni ragazzi lo sviluppo puberale è ritardato^{1,5,14-17}.

IL TRAIT FALCIFORME

I soggetti con eterozigosi semplice per l'HbS presentano generalmente parametri ematologici nella norma^{1,5}, non richiedono alcun trattamento specifico né prescrizioni occupazionali. Circa il 5% presenta ematuria saltuaria e la maggior parte ha qualche difficoltà nella concentrazione delle urine, ma si tratta di difetti privi di rilevanza clinica⁵. In reclute con trait falcemico si è osservato un rischio statistico di morte improvvisa se esposte a esercizio fisico molto intenso³⁰. D'altra parte studi su atleti africani in maratone ad alta quota non hanno evidenziato una diminuzione delle performance (se non per le quote >3800 m) né altri eventi avversi³¹.

PROGNOSI

L'AF è una malattia ad elevata variabilità clinica, la cui storia naturale è influenzata dalle condizioni economiche e sociali, da fattori ambientali, dall'accesso e dal livello delle cure mediche e di self-management.

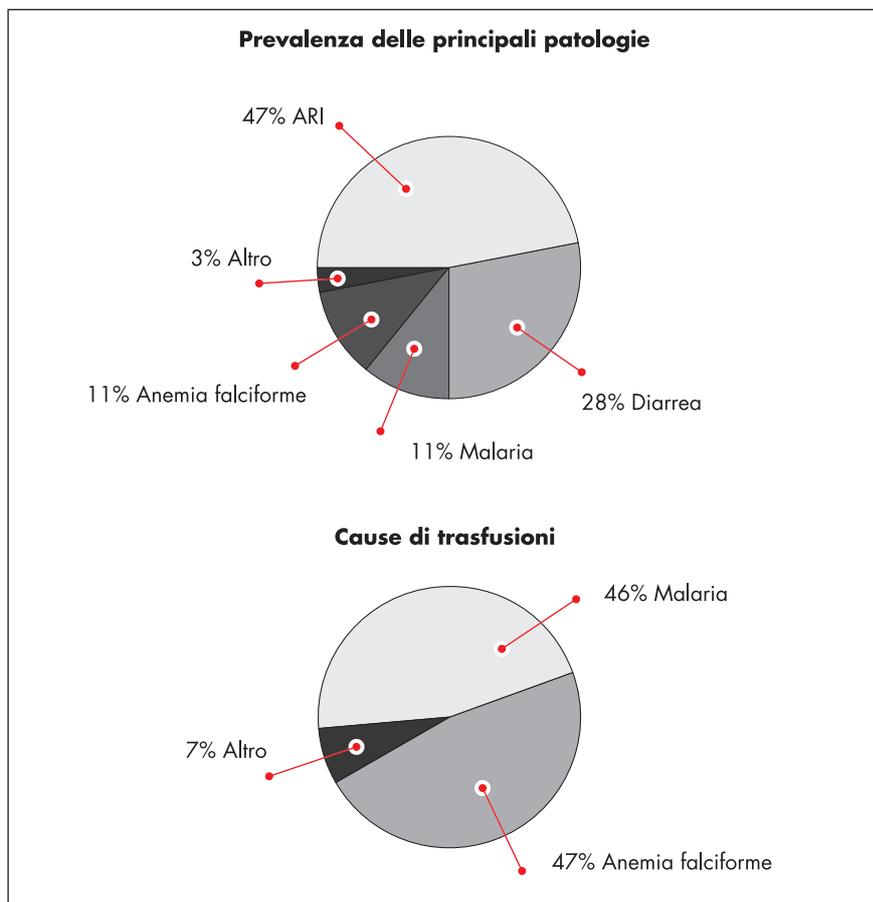


Figura 4. Prevalenza dell'anemia falciforme nei bambini ospedalizzati ($n = 379$) presso un ospedale di Luanda, Angola, e necessità trasfusionale.

Sopravvivenza

Nei Paesi ad alto livello di sviluppo la sopravvivenza dei soggetti con AF è molto migliorata negli ultimi vent'anni^{32,34}. I dati più recenti (coorte di Dallas)³⁵ indicano una sopravvivenza cumulativa a 18 anni dell'85,6%, con sopravvivenza correlata all'AF del 93,6%, sopravvivenza libera da stroke dell'88,5%. Gli individui SC e Sb+ hanno sopravvivenza migliore (complessiva 97,4%, correlata all'AF e libera da stroke 100%). Il picco di mortalità in età pediatrica è tra i 4 e i 6 anni, e la principale causa sono ancora le infezioni, principalmente le sepsi da pneumococco (anche se molto diminuite rispetto al passato e nonostante la profilassi con penicillina). Le altre cause di morte sono la sindrome acuta toracica e la sindrome acuta da insufficienza multiorgano, mentre nessun decesso è riportato per crisi acuta da sequestro.

La prospettiva di vita media nei nostri Paesi è di 42 anni per gli uomini, 48 anni per le donne (60 e 68 anni per i pazienti HbSC). In età adulta le maggiori cause di mortalità sono gli eventi acuti (sindrome acuta toracica, stroke) e l'insufficienza cronica multiorgano, in particolare l'insufficienza renale³⁵.

Esiste una notevole disparità di morbilità e mortalità nei soggetti affetti da AF nei Paesi in via di sviluppo, per fattori socio-economici, ambientali (maggiore rischio di infezione), accesso e qualità delle cure, reperibilità delle trasfusioni. In molte parti dell'Africa la prospettiva di vita media è inferiore ai 30 anni, e l'AF costituisce una delle principali cause sottostanti di ospedalizzazione, e la 3° o 4° causa di mortalità (dopo le infezioni respiratorie acute, diarrea e malaria), in età infantile³⁶ (Figura 4).

Caratteristiche genetiche con significato prognostico

È importante valutare l'aplotipo (forme Benin e Bantu più severe), la compresenza di β -talassemia (forma HbS/ β^0 più severa, forma HbS/ β^+ meno severa), il tipo di mutazione per la β -talassemia (diversi gradi di severità), la compresenza di α -talassemia (fenotipo migliore), la presenza di HbC (sopravvivenza molto migliore) e la persistenza di HbF (forme molto "mild"). Valutare inoltre, se possibile, la mutazione 158C-T del gene γ (ulteriore gene effettore secondario)¹.

Fattori clinici e di laboratorio con significato prognostico

I valori di HbF, che rimangono relativamente stabili nel corso della vita, possono indicare già nell'infanzia i soggetti con malattia più severa a cui indirizzare gli interventi più aggressivi¹⁴⁻¹⁷. Un episodio di dattilite prima dei 12 mesi di vita, valori di Hb < 7 g/dl e leucocitosi > 15.000/mm³ in assenza di infezione sono associati ad un rischio maggiore di malattia clinicamente severa (sindrome acuta toracica e stroke) e morte^{35,37}. Altri valori di pressione arteriosa e precedenti TIA favoriscono lo stroke¹.

DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico nasce dall'anamnesi, anche familiare, e dalla storia clinica. L'emocromo è caratterizzato da anemia normocitica (eccetto nella doppia eterozigosi con la talassemia), valori di reticolociti aumentati (5-15%), piastrine e globuli bianchi ai limiti superiori della norma. I test diagnostici sono: il *test di falcemizzazione*, eseguibile anche a letto del malato (1 goccia di sangue viene esposta ad agenti riducenti, es. il metabisolfito; si guarda poi subito al microscopio per vedere le emazie a forma di falce (Figura 5)) e l'*elettroforesi dell'emoglobina* (in un individuo SS si avrà il 75-95% HbS, valori di HbF variabili tra lo 0 e il 15%, e il rimanente di HbA2).

NB. Il test di falcizzazione è positivo anche negli eterozigoti. La diagnosi di fal-

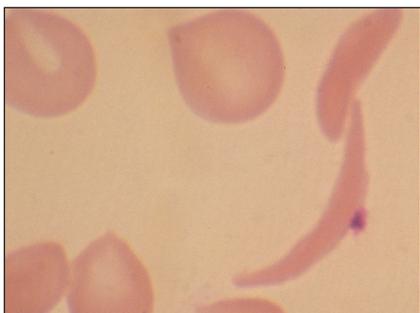


Figura 5. Striscio ematico di un paziente con anemia falciforme.

emia omozigote si fa con il dosaggio di HbS, necessario anche a scopi prognostici (negli omozigoti si avrà HbS 75-95%, nei trait 35-45%).

PRINCIPI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Sono riportati in sintesi nella *Tabella III*.

Misure di prevenzione/profilassi

□ *Screening, educazione e counselling.* Lo screening di popolazione è giustificato, anche in base alle analisi economiche, nei Paesi ad alta prevalenza (come in USA, dove la prevalenza del trait è del 6%)⁸. In Italia un'alternativa può essere lo screening prenatale delle famiglie a rischio (30% di rischio di essere portatore nella popolazione africana). Se entrambi i genitori sono portatori, il rischio di avere un figlio malato è del 25% e si può prospettare la diagnosi antenatale. Il consiglio prenatale deve render conto delle diverse varianti geniche con significato prognostico. Per il rischio di eventi acuti in corso di chirurgia, anche nel trait falciforme, in Gran Bretagna si esegue lo screening pre-chirurgico in tutti i soggetti provenienti da Paesi ad alta prevalenza.

□ *Educazione.* È fondamentale discutere con la famiglia le possibilità preventive e in particolare educare al riconoscimento degli episodi acuti (febbre, tachipnea, pallore, ingrossamento della milza). Un tale approccio si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità^{39,40}.

□ *Norme di comportamento.* Devono

AVANZAMENTI TERAPEUTICI NEL TRATTAMENTO DELL'ANEMIA FALCIFORME

Categoria	Intervento
Screening	Screening neonatale Counselling-educazione Piano di assistenza integrata
Infezioni	Penicillina profilattica Vaccino antipneumococcico coniugato per i bambini sotto i 2 anni
Prevenzione del danno cerebrale	Screening con eco-doppler transcranico Ipertrasfusioni Test di sviluppo cognitivo
Sicurezza delle trasfusioni e prevenzione del sovraccarico di ferro	Trasfusione di emazie fenotipicamente matched Exanguinotrasfusioni Deferiprone RMN per stima del ferro tissutale
Prevenzione del danno polmonare	Ipertrasfusioni, Idrossiurea Antibiotici (incluso macrolidi) Spirometria incentivazionale Screening dell'ipertensione polmonare Ventilazione con NO
Sicurezza in corso di interventi chirurgici/anestesia	Trasfusione preoperatoria semplice
Dolore	Idrossiurea Unità di Day Hospital per la terapia del dolore Analgesia gestita dal paziente
Necrosi asettica della testa del femore	Procedure di decompressione
Priapismo	Agonisti adrenergici, terapia antiandrogena
Rene	ACE-inibitori, progressi nel trapianto renale
Calcoli della colecisti	Chirurgia laparoscopica
Valutazione della perfusione cardiaca	SPECT
Guarigione dalla malattia	Trapianto di midollo osseo

Tabella III

essere evitate e prevenute le condizioni profalcemizzanti (ipossia, disidratazione, acidosi, freddo o caldo eccessivi). La febbre va trattata con antipiretici. L'esercizio fisico può essere fatto con moderazione, aumentando l'assunzione di liquidi ed evitando le attività anaerobiche^{1,17}. È bene evitare l'alta quota e i viaggi in elicottero. I viaggi in aereo pressurizzato sono possibili, con la precauzione di bere in abbondanza e di riattivare la circolazione con qualche passeggiata in corridoio. È prevista l'esenzione dal servizio militare.

□ *Supporto nutrizionale.* È indicato l'acido folico per prevenire l'anemia me-

galoblastica indotta dall'emolisi cronica. Lo zinco ha dimostrato di migliorare la crescita⁴¹ e di ridurre il numero delle infezioni (possibile attività immunomodulante)⁴².

□ *Profilassi antibiotica.* L'infezione da pneumococco rimane la causa principale di mortalità nell'anemia falciforme. In studi randomizzati controllati la profilassi antibiotica (penicillina, amoxicillina) è efficace nel ridurre a circa un terzo il rischio di infezione⁴³. La profilassi non è indicata dopo i 5 anni di età e per soggetti con Hb SC se con funzionalità splenica nella norma (non modifica il rischio di infezione a fronte del rischio di resistenza alla pe-

Aggiornamento monografico

nicillina)⁴⁴. Di fronte a una febbre acuta è sempre bene valutare la natura dell'infezione, chiarire possibili focolai e, nel sospetto di un'infezione batterica, avviare terapia antibiotica.

□ **Vaccini.** Il nuovo vaccino anti-pneumococco coniugato si è recentemente dimostrato efficace nei bambini sotto i 2 anni, coprendo la fascia di età critica non protetta dal 23-valente⁴⁵. È ragionevole vaccinare anche per l'influenza, e, secondo le linee guida americane, per il meningococco, oltre che per Hib⁴⁶. Noi riteniamo ragionevole anche la vaccinazione anti-*Salmonella* (vaccino orale, acquistabile in farmacia, con copertura di tre anni).

□ **Profilassi antimalarica.** È noto che nel trait falciforme è protettivo nei confronti della malaria (gli episodi sono meno severi). Nell'AF la malaria è, viceversa, un evento ad altissima mortalità. L'indicazione alla profilassi antimalarica è più che ragionevole⁴⁷. Nei Paesi endemici può essere ragionevole anche la chemioprofilassi post-trasfusionale, poiché un livello di parasitemia minimo è di norma in donatori adulti immuni. Come per la profilassi con penicillina, l'efficacia non è assoluta e l'infezione può verificarsi anche in soggetti che assumono la profilassi con regolarità.

□ **Misure pre-chirurgia.** In vista di un intervento con sedazione si consiglia di eseguire una trasfusione per ridurre l'HbS sotto il livello critico del 30%. Una singola trasfusione preoperatoria con aumento dell'Hb a 10 g/dl si è dimostrata ugualmente efficace, ma con meno effetti collaterali rispetto all'exanguinotrasfusione nel ridurre le complicanze post-intervento⁴⁸. Durante l'intervento è necessario evitare i fattori favorevoli le crisi, cioè l'ipossia (somministrare ossigeno fino al completo risveglio dai sedativi), l'ipotermia (coprire il bambino), la disidratazione, l'acidosi (curare l'idratazione e controllare l'equilibrio acido-base), lo stress emotivo (assicurare la presenza dei genitori, preparare il bambino) e valutare una profilassi antibiotica (in base all'intervento).

□ **Splenectomia.** La splenectomia previene le ricorrenze delle crisi di sequestro, e migliora l'ipersplenismo;

mancano evidenze che indichino tuttavia un vantaggio reale sulla sopravvivenza⁴⁹.

□ **Gravidanza.** La gravidanza è un evento possibile, ma richiede attenzione specialistica per il rischio aumentato sia per la madre che per il bambino. Tanto più in gravidanza è importante assicurare un adeguato apporto nutrizionale e idrico, la supplementazione con acido folico, non sottovalutare qualsiasi evento infettivo, valutare i sintomi prodromici, anche se sfumati, di tossiemia (cefalea, dolore addominale, scotoma, crampi). Anche se la gravidanza può aggravare l'espressione clinica della malattia non c'è indicazione di routine a trasfusioni ripetute⁵⁰. La trasfusione è indicata in caso di anemia severa (Hb < 6 g/dl), sanguinamento, altre complicanze gravi (pre-eclampsia, setticemia), in caso di insufficienza cardiovascolare, insufficienza renale, e in caso di gravidanza gemellare o ritardo di crescita fetale. Nell'ultimo trimestre di gravidanza è indicata l'exanguinotrasfusione. Il travaglio e il parto sono momenti a rischio per la perdita di liquidi e l'acidosi. Occorre quindi ridurre la durata del travaglio, evitare la disidratazione, somministrare ossigeno, ridurre il dolore con anestesia epidurale. La somministrazione di eparina profilattica (5000 UI/die sottocute da 1 settimana prima del parto, continuando nelle 6 settimane successive) può prevenire le crisi vasocclusive post-partum. Non ci sono indicazioni di routine al parto cesareo.

Gestione degli attacchi acuti

□ **Indicazioni acute alla trasfusione.** È importante che il paziente non venga trasfuso se non necessario per non aumentare la viscosità ematica (valori di Hb > 11 mg/dl possono essere rischiosi perché l'aumento dell'ematokrito facilita le crisi). La trasfusione è indicata in tutte le crisi acute di sequestro (stroke, sindrome toracica, priapismo, necrosi papillare), crisi emolitiche e crisi aplastiche con anemia grave (Hb < 6 g/dl), crisi dolorose severe, processi infettivi gravi, e nelle ulcere malleari. Nella sindrome toracica con distress importante e nello stroke alcuni

Autori indicano di prima linea l'exanguinotrasfusione con l'obiettivo di ridurre la viscosità ematica^{1,15,18-20}.

□ **Gestione delle crisi vasocclusive e di sequestro.** La terapia di tutte le crisi vasocclusive e di sequestro consiste innanzitutto nell'eliminazione dei fattori favorevoli (ipossia, disidratazione, acidosi, infezione, ipertermia, dolore ecc.) e va instaurata rapidamente per interrompere possibili circoli viziosi e complicanze. L'ossigenoterapia deve mirare a mantenere buoni valori di saturazione (SO₂ > 94%). Anche se non esistono studi controllati al riguardo, generalmente è consigliata idratazione abbondante. Nei casi di anemia severa va fatta la trasfusione. Nel sospetto di infezione batterica va somministrato l'antibiotico, ricordando la suscettibilità per i germi capsulati (pneumococco, Hib) e per la salmonella, e la possibile resistenza alla penicillina (eseguire emocoltura con antibiogramma). La scelta del ceftriaxone è ragionevole, almeno negli episodi maggiori che richiedono ospedalizzazione (ampio spettro con efficacia anche sulla salmonella, buona diffusione nei tessuti, anche a livello osseo, e nella barriera emato-encefalica). Come antipiretico e analgesico può essere sufficiente, se il dolore è lieve, un FANS per via orale (es. ibuprofene: 5-10 mg/kg/dose 3-4 volte/die)^{1,5,14-17}.

□ **Crisi acuta toracica.** Le terapie da avviare in caso di sindrome acuta toracica sono: ossigeno, idratazione, antibiotici, spirometria incentivazionale (10 inspiri massimali ogni 2 ore); trasfusione (fino all'exanguinotrasfusione) in caso di distress severo o anemia severa; analgesici (con l'obiettivo di prevenire l'ipoventilazione indotta dal dolore toracico). Nei casi con iperreattività bronchiale sono utili i broncodilatatori^{1,18,19}.

□ **Stroke.** Ossigeno (mantenere saturazione tra 96% e 99%), TC o meglio RMN per diagnosi differenziale tra stroke ischemico ed emorragico (da trattare chirurgicamente) o altre condizioni più rare (trombosi senovenosa, dissezione carotide, ascessi, neoplasie). Traslusione se Hb < 10 mg/dl, in seguito exanguinotrasfusione per ridurre l'HbS sotto il 30%.

□ **Priapismo.** Oltre a idratazione, trasfusione, analgesia considerare l'irrigazione dei corpi cavernosi con adrenalina diluita o con agonisti α -adrenergici. Nei casi intrattabili si deve ricorrere allo shunt chirurgico.

□ **Crisi di dolore.** Si calcola che in un anno almeno il 60% dei pazienti con AF ha una crisi di dolore severo. Una piccola minoranza di pazienti presenta piccole crisi di dolore quasi costantemente. Le regole generali della gestione del dolore nell'AF sono: a) valutare da subito l'intensità del dolore e scegliere l'antidolorifico di conseguenza (un FANS per dolore lieve; l'associazione paracetamolo + codeina, per il dolore di media entità; gli oppioidi per os e poi ev per il dolore severo; b) usare gli antidolorifici a intervalli regolari, non al bisogno, e prolungare la terapia per almeno 24 ore dopo la scomparsa dei sintomi; c) non rinunciare all'uso della morfina, necessaria nelle crisi di dolore severo (è consigliata comunque l'associazione con un FANS, con l'obiettivo di sospendere gradualmente l'oppioide in 3-4 giorni e mantenere l'analgesico orale). Negli USA si utilizza l'analgesia autoregolata dal paziente mediante pompa di infusione^{1,5,14-17}.

Opzioni terapeutiche

Per i bambini con AF severa sono disponibili tre maggiori opzioni terapeutiche: 1) il regime di ipertrasfusioni; 2) l'idrossiurea; 3) il trapianto di midollo osseo.

□ **Ipertrasfusioni.** Un regime di trasfusioni ripetute (ipertrasfusioni) è risultato efficace in studi controllati nella prevenzione primaria e secondaria dello stroke (diminuzione dell'incidenza di un primo episodio in pazienti ad alto rischio dal 16% all'1,8%, riduzione delle ricorrenze a tre anni dal 50% al 10%)^{51,52} e nella riduzione dell'incidenza delle sindromi acute toraciche e di dolore^{51,53}. È verosimile che la riduzione dell'HbS a valori inferiori al 30% (come avviene di fatto nel trait AS) riduca tutte le complicità della malattia. Tuttavia esistono dei rischi correlati, tipicamente di tre ordini: a) rischio immunologico: circa il 20-30% dei soggetti sviluppano anticorpi anti-GR (fare fin da subito una valutazione fenotipica

delle emazie e trasfusioni compatibili almeno per i determinanti antigenici maggiori (C, E, Kell)); b) rischio infettivo (potenziale); c) rischio di emosiderosi con danno di organo secondario (fegato, pancreas, miocardio, direttamente dipendente dalla quantità di sangue trasfuso⁵⁴). La terapia ferrocchelante ha generalmente bassa compliance^{55,56}. Una possibilità alternativa peraltro tecnicamente più impegnativa, è quella di eseguire exanguinotrasfusioni⁵⁷.

Attualmente nei pazienti con *pregresso stroke* vengono indicate le trasfusioni ripetute. Tuttavia, oltre alle possibili complicazioni esposte, il rischio di ricorrenze rimane alto; non è chiaro per quanti anni sia necessario continuare il regime di trasfusioni, ed esiste un rischio di ricorrenza alla sospensione. In questi pazienti è quindi da prendere in considerazione anche l'opzione del trapianto di midollo osseo.

Le trasfusioni ripetute sono indicate anche dalla maggior parte degli Autori nei pazienti a *rischio di stroke*, individuati con doppler transcranico (velocità di flusso delle arterie cerebrali > 200 cm/sec)¹. È noto tuttavia che questo criterio comprende un 40% di pazienti che non avrà mai lo stroke. Sarebbe quindi utile identificare altri fattori di rischio di decorso sfavorevole al fine di non inserire pazienti la cui storia clinica potrebbe essere benigna in un regime trasfusionale per loro inutile e rischioso.

□ **Idrossiurea.** Ci sono a tutt'oggi sufficienti evidenze che indicano l'efficacia dell'idrossiurea nel ridurre morbilità e mortalità nell'AF^{58,59}.

L'idrossiurea agisce aumentando la concentrazione di HbF (che, come abbiamo detto, contrasta la formazione di polimeri) tramite l'inibizione della differenziazione terminale delle cellule eritroidi. Diminuisce inoltre neutrofilo, monociti e reticolociti, che attraverso i recettori di membrana sono implicati nella patogenesi delle crisi vasocclusive e di dolore. Diminuisce in vitro l'adesività delle emazie all'endotelio capillare e aumenta lievemente i valori di Hb e l'MCV⁶⁰.

In RCT l'idrossiurea si è dimostrata

efficace nel ridurre di almeno il 50% il numero di crisi annuali, in particolare il dolore, la sindrome acuta toracica, del 40% circa la necessità di trasfusioni, e il numero di ospedalizzazioni^{61,62}. Non sembra però modificare, in base alle evidenze finora disponibili, il rischio di stroke. L'efficacia clinica nel bambino sembra essere paragonabile a quella nell'adulto^{60,63} e il farmaco è stato sperimentato anche in pazienti molto piccoli (età media 15 mesi, follow-up 2 anni)⁶⁴. L'idrossiurea si è dimostrata efficace anche in pazienti con doppia eterozigosi HbS/Tal β (in uno studio italiano riduzione del 93% del numero di crisi annuali)⁶⁵.

In un ampio RCT la riduzione della mortalità a 9 anni per i pazienti adulti in terapia è stata stimata pari al 40%⁵⁹. In particolare la mortalità a lungo termine è minore nei pazienti in cui si apprezza maggiore efficacia clinica, maggiori valori di HbF (> 5 g/dl), di Hb totale (> 9 g/dl), e con reticolociti > 250.000/mm³ (cioè con maggiore riserva midollare in grado di tollerare dosi terapeutiche del farmaco). In 25-40% dei pazienti i valori dell'emoglobina F e delle cellule ematiche rimangono stabili e non si apprezza efficacia clinica. Queste differenze possono essere spiegate, oltre che da problemi di compliance, da una tolleranza biologica individuale del midollo osseo verso dosi moderate di farmaco, fattori genetici, o variazioni nel metabolismo del farmaco.

Gli effetti collaterali sono, oltre alla mielosoppressione, di tipo cutaneo (rash, iperpigmentazione), gastrointestinale (nausea, vomito) e renale (possibile rialzo della creatinina). Il rischio di malignità secondario è ritenuto molto basso (4 casi riportati di leucemia in soggetti in trattamento, di cui due con associazione molto dubbia), e in ogni caso minore rispetto a quello legato alle complicazioni della malattia⁶⁶.

L'idrossiurea è quindi indicata al momento attuale in soggetti con malattia severa con frequenti crisi dolorose importanti (> 3/anno), pregressa sindrome toracica, priapismo resistente al trattamento standard, grave anemia sintomatica con alloimmunizzazione. Nei pazienti a rischio di stroke le

TERAPIA CON IDROSSIUREA NELL'ANEMIA FALCIFORME

Valutazione di base

- Conta delle cellule del sangue, volume corpuscolare medio, concentrazione di HbF, test di funzionalità d'organo, test di gravidanza
- Assicurarsi la volontà del paziente nel seguire le raccomandazioni per il trattamento

Dose d'inizio

- Idrossiurea 15 mg/kg alla mattina per 6-8 settimane
- Controllo dell'emocromo ogni 2 settimane

Dose di mantenimento

- Se i valori delle cellule ematiche sono accettabili, aumentare la dose giornaliera ogni 6-8 settimane, fino a una dose massima inferiore a 30 mg/kg/die

Mancato aumento dell'emoglobina F o del volume corpuscolare dei globuli rossi

- Considerare mancata compliance al trattamento o non responsività biologica
- Aumentare con cautela fino a una dose massima di 25 mg/kg/die

End points del trattamento

- Aggiustamento della dose in base alla dose efficace per la diminuzione del dolore, aumento dell'HbF (o MCV), aumento della concentrazione di Hb se il paziente ha severa anemia, con mielotossicità accettabile (granulociti > 2000/mm³, piastrine > 80.000/mm³)

Note. Deve essere prestata cautela nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale ed epatica o in trattamento abituale con narcotici. Sono indicati i presidi contraccettivi sia nell'uomo che nella donna, poiché non sono noti i potenziali effetti dell'idrossiurea in gravidanza e sul feto. Raggiunta una dose stabile efficace di idrossiurea, si consiglia il controllo dell'emocromo ogni 6-8 settimane. Nella maggior parte dei pazienti che rispondono all'idrossiurea si osserva un lieve aumento dell'emoglobina. Una diminuzione dei valori di emoglobina o della conta reticolocitaria assoluta a valori inferiori 80.000/mm³ devono essere valutati con attenzione. Un valore iniziale di Hb inferiore a 5,5 g/dl non costituisce una controindicazione al trattamento.

Tabella IV

CRITERI PER L'INDICAZIONE AL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

1. Un deficit neurologico correlato alla malattia
2. Più di 2 episodi di sindrome acuta toracica
3. Crisi vasocclusive ricorrenti, severe, debilitanti
4. Nefropatia falciforme con GFR del 30-50%
5. Retinopatia bilaterale con danno visivo
6. Osteonecrosi di arti multipli
7. Alloimmunizzazione da terapia trasfusionale cronica
8. Indicazione e mancato accesso a emoderivati sicuri e/o idrossiurea

Tabella V

evidenze favoriscono invece un regime di ipertrasfusioni. Non essendo ancora disponibili studi a lungo termine in età pediatrica, non è ancora stata stabi-

lita l'efficacia dell'idrossiurea nel prevenire il danno di organo secondario. Rimane quindi dibattuto^{59,66}, anche se accattivante, il suo uso precoce, in particolare in pazienti che presentano fattori di rischio per decorso severo (genotipo a rischio, crisi di dattilite entro i 12 mesi di vita, Hb <7 g/dl, globuli bianchi >15.000).

La gestione terapeutica con idrossiurea è riportata in *Tabella IV*.

Trapianto di midollo osseo (TMO)

Il TMO costituisce al momento attuale l'unica possibilità di guarigione definitivo dall'AF. Purtroppo questa opzione si può attuare oggi in meno del 25-30% dei malati, cioè in quelli che hanno come donatore un fratello HLA-identico affetto da malattia.

La sopravvivenza post-TMO da donatore familiare HLA-identico è del 94%, con sopravvivenza libera da eventi avversi dell'84%, possibilità di rigetto e ricostituzione autologa del 10%, inci-

denza di graft versus host disease (GVHD) cronica del 3-7%⁶⁷. Anche soggetti con chimerismo persistente vanno incontro a un significativo miglioramento clinico⁶⁸. Il trapianto da cordone, attrattivo per il minor rischio generale di GVHD, è stato sperimentato per ora in soli 11 pazienti, con sopravvivenza a 2 anni libera da eventi avversi del 90%⁶⁹.

Le indicazioni al TMO si basano sul bilancio tra le possibilità di successo del trapianto e i rischi correlati verso la storia naturale della malattia e le altre possibilità terapeutiche (idrossiurea, trasfusioni). Il TMO è attualmente indicato in soggetti < 16 anni con donatore HLA-identico e almeno uno dei criteri riportati in *Tabella V*.

Complessivamente il 10% dei pazienti affetti da AF presenta almeno uno dei criteri per il TMO.

I rischi correlati al trapianto sono soprattutto in termini di mortalità precoce e sono elevati per una malattia che può evolvere naturalmente in maniera lieve. D'altra parte in pazienti con malattia grave ogni evento acuto può essere potenzialmente mortale, o portare a un danno di organo irreversibile. Quindi in pazienti con malattia severa o con indici di severità, e in particolare con inefficacia dell'idrossiurea, il TMO sembra un'opzione da prendere sempre in considerazione.

Nei casi che non dispongono di un donatore familiare l'utilizzo di un donatore volontario (MUD) è da considerarsi ancora sperimentale, sebbene le migliorate tecniche di tipizzazione dell'HLA, il miglior controllo della GVHD e l'eventuale utilizzo di regimi di condizionamento a bassa tossicità potrebbero in futuro favorire questa possibilità.

Terapie sperimentali

Tra le terapie sperimentali vale la pena accennare alle molecole inibitrici dei canali di membrana, utilizzate per contrastare la disidratazione cellulare (magnesio pidolato, clotrimazolo, acetilcisteina), e agli altri farmaci che promuovono la sintesi di HbF (decitabina), utilizzati per ora solo in piccoli studi clinici in aperto.

Il *Poloxamer 188*, un copolimero

MESSAGGI CHIAVE

- L'anemia falciforme è una piaga dell'Africa; ma è stata largamente importata negli Stati Uniti attraverso la tratta degli schiavi, ed è endemica, in Sicilia, nella forma eterozigote asintomatica (*trait*), nella forma di doppia eterozigosi HbS/beta-talassemia e raramente nella forma omozigote S/S.
- La HbS è dovuta alla sostituzione dell'aminoacido valina al posto dell'acido glutammico nella globina. In virtù di questo legame, molecole di HbS adiacenti si accoppiano, formando catene insolubili che si allineano deformando il globulo rosso nella caratteristica forma a falce di luna, rigido, predisposto alla emolisi e all'occlusione di vasi. Questo effetto è facilitato da ogni occasione di ridotta ossigenazione, di disidratazione, o di acidosi, anche locali, quali possono essere rappresentate da un raffreddamento delle estremità, da un'infezione respiratoria, dalla stessa febbre, dall'altitudine.
- Il quadro più tipico è quello delle sindromi dolorose vasocclusive (sindromi mani-piedi, ischemia cerebrale, crisi mesenteriche, sequestrazioni spleniche, insufficienza renale acuta, ipostenuria). Relativamente comuni sono le crisi aplastiche da infezione da parvovirus B19 e le crisi emolitiche acute da malaria. Una particolare facilità alle infezioni è legata all'iposplesismo e a un difetto associato della funzionalità leucocitaria e della via alternativa del complemento. Una moderata iperemolisi cronica produce un deficit relativo di folati.
- La mortalità è alta in età pediatrica, ma è significativamente contenuta nei Paesi a elevato sviluppo. Qui, la sopravvivenza a 18 anni è dell'85%. Esiste una notevole variabilità nella gravità clinica, legata soprattutto alla quantità della emoglobina non S residua (HbF o HbA2) che, variando dal 5% al 25%, costituisce il principale fattore protettivo nei riguardi delle crisi.
- Il disturbo si presta non solo a interventi di prevenzione primaria, prenatale, ma anche di prevenzione secondaria, postnatale (zinco, acido folico, profilassi antibiotica, vaccinazioni, abitudini di vita, misure pre-chirurgiche).
- La terapia di fondo comporta un regime ipertrasfusionale (che mantenga la HbS al di sotto del 30%, come negli eterozigoti); l'uso dell'idrossiurea, che aumenta la concentrazione di HbF, dimezzando la numerosità degli episodi vasocclusivi e la mortalità; infine il trapianto di midollo.

non anionico che diminuisce la viscosità ematica e le forze di frizione contrastando un legame idrofobico tra eritrociti ed endotelio, ha riportato in un ampio RCT risultati deludenti (risparmio di 1 giorno della durata del dolore)⁷⁰.

Tra gli agenti anti-trombotici e vasodilatatori c'è pochissima letteratura su warfarin ed eparina. Acenocumarolo⁷¹, ticlopidina⁷² e aspirina^{73,74} non sono risultati efficaci in esperienze controllate. In un vecchio trial la nifedipina è stata efficace nella rivascolarizzazione dei vasi arteriosi retinici⁷⁵, ma l'assenza di altre evidenze in letteratura fa pensare che l'effetto non sia stato confermato, e del resto l'azione dei farmaci vasodilatatori è primariamente a livello non capillare, e quindi lontano dalle sedi a rischio per l'AF.

La terapia inalatoria con NO si è dimostrata parzialmente utile nell'ipertensione polmonare (riduzione dei va-

lori pressori del 15%)⁷⁶ e in un RCT su 20 casi pediatrici nelle crisi vasocclusive diminuendo il dolore e l'ospedalizzazione⁷⁷. E indicata da alcuni Autori nella sindrome acuta toracica severa.

Per approfondimenti

Schiliro G. *Clinica e terapia della malattia drepanocitica*. Firenze: Edizioni See, 2002; Linee guida sull'anemia falciforme sul sito www.pediatria.univ.trieste.it.

Indirizzo per corrispondenza:

Marzia Lazzerini
e-mail: marzia@rocketmail.com

Bibliografia

1. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet* 2004;364(9442):1343-60.
2. Ragusa A, Lombardo M, Sortino G, et al. Beta S gene in Sicily is in linkage disequilibrium with the Benin haplotype: implications for gene flow. *Am J Hematol* 1988;27(2):139-41.
3. Sammarco P, Giambona A, Lo Gioco P, et al.

Evidence of the African origin of sickle cell hemoglobin in western Sicily. *Hemoglobin* 1988; 12(2):193-6.

4. Martins MC, Olim G, Melo J, et al. Hereditary anaemias in Portugal: epidemiology, public health significance, and control. *J Med Genet* 1993;30(3):235-9.
5. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999;340(13):1021-30.
6. Alvares Filho F, Naoum PC, Moreira HW, Cruz R, Manzato AJ, Domingos CR. Age and racial geographic distribution of S hemoglobin in Brazil. *Sangre (Barc)* 1995;40(2):97-102.
7. Athanassiou-Metaxa M, Kirkos J, Koussi A, Hatzipantelis E, Tsatra I, Economou M. Avascular necrosis of the femoral head among children and adolescents with sickle cell disease in Greece. *Haematologica* 2002; 87(7):771-2.
8. Kocak R, Alparslan ZN, Agridag G, Baslamisli F, Aksungur PD, Koltas S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassaemia in the south of Turkey. *Eur J Epidemiol* 1995;11(2):181-4.
9. Schiliro G, Spena M, Giambelluca E, Maggio A. Sickle hemoglobinopathies in Sicily. *Am J Hematol* 1990;33(2):81-5.
10. Fournier C, Benkerrou M, Vilmer E, et al. Development of care activities for children with sickle cell disease at the Robert-Debre Hospital (Paris), between 1992 and 1996. *Arch Pediatr* 2000;7(5):465-73.
11. Dulin Iniguez E, Cantalejo Lopez MA, et al. Early detection of sickle cell anemia and other hemoglobinopathies in neonates in the Autonomous Community of Madrid. A pilot study. *Am J Hematol (Barc)* 2003;58(2):146-55.
12. Hickman M, Modell B, Greengross P, et al. Mapping the prevalence of sickle cell and beta thalassaemia in England: estimating and validating ethnic-specific rates. *Br J Haematol* 1999;104(4):860-7.
13. Russo-Mancuso G, La Spina M, Schiliro G. The changing profile of sickle cell disease in Italy. *Eur J Epidemiol* 2003;18(9):923-4.
14. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997;337(11):762-9.
15. McMahon LEC, Mark EJ. Case 34-1997 - A 22-Year-Old Man with a Sickle Cell Crisis and Sudden Death. *N Engl J Med* 1997;337:1293-301.
16. Cluster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ* 2003;327(7424):1151-5.
17. Schiliro G, Samperi P, Testa R, et al. Clinical, hematological, and molecular features in Sicilians with Hb S-beta-thalassaemia. *Am J Hematol* 1992;41(4):264-9.
18. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(25):1855-65.
19. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. *Chest* 2000;117(5):1386-92.
20. Juwah AI, Njemadim EU, Kaine W. Types of anaemic crises in paediatric patients with sickle cell anaemia seen in Enugu, Nigeria. *Arch Dis Child* 2004;89(6):572-6.
21. Wigfall DR, Ware RE, Burchinal MR, et al. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2000;136(6):749-53.
22. Foucan L, Bourhis V, Bangou J, et al. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. *Am J Med* 1998;104(4):339-42.

Aggiornamento monografico

23. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, et al. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med* 1992;326(14):910-5.
24. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle cell and the brain. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001;31-46.
25. Maunoury C, Acar P, de Montalembert M, et al. Myocardial perfusion in children with sickle cell disease. *Am J Cardiol* 2003;91(3):374-6.
26. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, et al. A. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. *Thorax* 2004;59(1):67-70.
27. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Plmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):886-95.
28. Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350(9):857-9.
29. Samperi P, Consalvo C, Romano V, Gelardi S, Du Bella D, Schilliro G. Liver involvement in white patients with sickle-cell disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150(11):1177-80.
30. Kark JA, Ward FT. Exercise and hemoglobin S. *Semin Hematol* 1994;31(3):181-225.
31. Thiriet P, Le Hesran JY, Wouassi D, et al. Sickle cell trait performance in a prolonged race at high altitude. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(7):914-8.
32. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103(11):4023-7.
33. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1995;86(2):776-83.
34. Lee A, Thomas P, Cupidore L, et al. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ* 1995; 311(7020):1600-2.
35. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330(23):1639-44.
36. Diallo D, Tchernaia G. Sickle cell disease in Africa. *Curr Opin Hematol* 2002;9(2):111-6.
37. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342(2):83-9.
38. Lees CM, Davies S, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001913.
39. Yang YM, Andrews S, Peterson R, et al. Prenatal sickle cell screening education effect on the follow-up rates of infants with sickle cell trait. *Patient Educ Couns* 2000;39(2-3):185-9.
40. Gil KM, Anthony KK, Carson JW, et al. Daily coping practice predicts treatment effects in children with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol* 2001;26(3):163-73.
41. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, et al. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75(2):300-7.
42. Prasad AS, Beck FW, Kaplan J, et al. Effect of zinc supplementation on incidence of infections and hospital admissions in sickle cell disease (SCD). *Am J Hematol* 1999;61(3):194-202.
43. Riddington C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003427.
44. Woods GM, Jorgensen JH, Waclawiw M, et al. Influence of penicillin prophylaxis on antimicrobial resistance in nasopharyngeal *S. pneumoniae* among children with sickle cell anemia. The Ancillary Nasopharyngeal Culture Study of Prophylactic Penicillin Study II. *Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(4):327-33.
45. Davies EG, Riddington C, Lottenberg R, et al. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003885.
46. American Academy of Pediatrics. Vaccinations. In: Pickering LK (ed). *Red Book 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003.
47. Oniyangi O, Omari AA. Malaria chemoprophylaxis in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003489.
48. Riddington C, Williamson L. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD003149.
49. Owusu-Ofori S, Riddington C. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003425.
50. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988;319(22):1447-52.
51. Riddington C, Wang W. Blood transfusion for preventing stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003146.
52. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339(1):5-11.
53. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001;139(6):785-9.
54. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000;96(1):76-9.
55. Silliman CC, Peterson VM, Mellman DL, et al. Iron chelation by deferoxamine in sickle cell patients with severe transfusion-induced hemosiderosis: a randomized, double-blind study of the dose-response relationship. *J Lab Clin Med* 1993;122(1):48-54.
56. Hoffbrand AV, AL-Refaei F, Davis B, et al. Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood* 1998;91(1):295-300.
57. Hilliard LM, Williams BF, Lounsbury AE, et al. Erythrocytapheresis limits iron accumulation in chronically transfused sickle cell patients. *Am J Hematol* 1998;59(1):28-35.
58. Davies S, Olujohungbe A. Hydroxyurea for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002202.
59. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289(13):1645-51.
60. Halsey C, Roberts IA. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120(2):177-86.
61. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995; 332(20):1317-22.
62. Charache S, Barton FB, Moore RD, et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Medicine (Baltimore)* 1996;75(6):300-26.
63. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103(6):2039-45.
64. Wang WC, Wynn LW, Rogers ZR, et al. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001;139(6):790-6.
65. Rigano P, Rodgers GP, Renda D, et al. Clinical and hematological responses to hydroxyurea in Sicilian patients with Hb S/beta-thalassemia. *Hemoglobin* 2001;25(1):9-17.
66. Amrolia PJ, Almeida A, Halsey C, Roberts IA, Davies SC. Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease. Part 1: Current and future treatment options. *Br J Haematol* 2003;120(5):725-36.
67. Walters MC, Storb R, Patience M, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood* 2000;95(6):1918-24.
68. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Multicenter Investigation of Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease. Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(12):665-73.
69. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101(6):2137-43.
70. Orringer EP, Casella JF, Ataga KI, et al. Purified Poloxamer 188 for treatment of acute vaso-occlusive crisis of sickle cell disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286(17):2099-106.
71. Schnog JB, Kater AP, Mac Gillavry MR, et al. Low adjusted-dose acenocoumarol therapy in sickle cell disease: a pilot study. *Am J Hematol* 2001;68(3):179-83.
72. Semple MJ, Al-Hasani SF, Kioy P, et al. A double-blind trial of ticlopidine in sickle cell disease. *Thromb Haemost* 1984;51(3):303-6.
73. Zago MA, Costa FF, Ismael SJ, et al. Treatment of sickle cell diseases with aspirin. *Acta Haematol* 1984;72(1):61-4.
74. Greenberg J, Ohene-Frempong K, Halus J, Way C, Schwartz E. Trial of low doses of aspirin as prophylaxis in sickle cell disease. *J Pediatr* 1983;102(5):781-4.
75. Rodgers GP, Roy MS, Noguchi CT, et al. Is there a role for selective vasodilation in the management of sickle cell disease? *Blood* 1988;71(3):597-602.
76. Morris CR, Morris SM Jr, Hagar W, et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(1):63-9.
77. Weiner DL, Hibberd PL, Betit P, et al. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *JAMA* 2003; 289(9): 1136-42.