

**Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)**

Emoglobinopatie:

**Talassemia e anemia falciforme:
Programma di apprendimento**

**Una risorsa informativa per
gli operatori sanitari**

Gentile collega,

è con grande piacere che Le presentiamo il programma di formazione „Emoglobinopatie: talassemia e anemia falciforme“, elaborato per conto del gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals.

Le emoglobinopatie sono tra le malattie ematiche ereditarie più diffuse al mondo, con conseguenze significative per i pazienti, le famiglie e i sistemi sanitari. La talassemia e l'anemia falciforme rappresentano i due gruppi clinicamente più rilevanti, ciascuno associato a sfide permanenti quali anemia cronica, complicanze organiche e percorsi terapeutici complessi.

Questo programma è stato creato da un corpo accademico di infermieri specialisti, ematologi/oncologi e rappresentanti dei pazienti, con l'obiettivo di fornire agli operatori sanitari le conoscenze e gli strumenti necessari per assistere i pazienti affetti da queste patologie. Gli argomenti trattati includono:

- Comprendere la fisiopatologia e le basi genetiche delle talassemie e dell'anemia falciforme.
- Approcci terapeutici basati su prove scientifiche, tra cui supporto trasfusionale, chelazione del ferro e nuove terapie modificanti il decorso della malattia.
- Opzioni terapeutiche e emergenti quali il trapianto di cellule staminali e la terapia genica.

Il ruolo cruciale degli infermieri e degli operatori sanitari ausiliari nell'educazione, nel monitoraggio, nel supporto psicosociale e nell'assistenza multidisciplinare coordinata.

Come tutte le nostre risorse, anche questo programma di formazione pone l'accento sull'approccio multidisciplinare alla cura.

Gli infermieri, gli altri professionisti sanitari e le associazioni di pazienti svolgono un ruolo essenziale nel garantire che vengano soddisfatte sia le esigenze immediate che quelle a lungo termine dei pazienti e delle loro famiglie.

A nome del corpo accademico e del gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals che ha elaborato questo programma, ci auguriamo che questa risorsa Le sia di supporto nella Sua pratica e migliori l'assistenza che fornisce alle persone e alle famiglie affette da talassemia e anemia falciforme.

Cordiali saluti,

Erik Aerts

Presidente

Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals

Il Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals desidera ringraziare le seguenti persone per la loro revisione e i contributi a questo programma di formazione.

Corpo accademico:

Erik Aerts (Zurigo, Svizzera)

Maria-Domenica Cappellini (Milano, IT)

Lucia De Franceschi (Verona, IT)

Georgiadi Elpida (Atene, GR)

Giada Giuliani (Verona, IT)

Carol Krcmar (Germania)

Luhanga Musumadi (Riad, Arabia Saudita)

Nowell Ngwenya (Dublino, IRL)

Silvia Vitale (Verona, IT)

Il completamento tempestivo di questo programma di formazione sulle emoglobinopatie non sarebbe stato possibile senza il supporto editoriale di Carol Krcmar (scrittrice in ambito medico).

Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNNCP)

Emoglobinopatie

Talassemia e anemia falciforme: una risorsa per gli operatori sanitari è disponibile anche online all'indirizzo

www.hemcare.org

Data di preparazione: 11/2025

Copyright© 2025, HNNCP - Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals

Tutti i diritti riservati



Contenuti

Prefazione	3
Modulo I: introduzione alle emoglobinopatie.....	7
Modulo II: anemia falciforme (SCD)	14
Modulo III: strategie terapeutiche per l'anemia falciforme	21
Modulo IV: comprendere la talassemia (TDT)	27
Modulo V: strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente	35
Modulo VI: nuove strategie terapeutiche per la SCD e la TDT	46
Modulo VII: gestione dei problemi comuni relativi alla fisiopatologia e al trattamento dell'anemia falciforme e della talassemia trasfusione-dipendente	57
Modulo VIII: fornire supporto ai pazienti e ai loro caregiver	75

Punti riassuntivi

- I disturbi dell'emoglobina, le emoglobinopatie, sono causati da una mutazione dei geni che codificano per le globine e possono essere classificati in due gruppi: difetti nell'espressione delle globine (ad es. emoglobinopatie patologiche, anemia falciforme) o nella quantità di globine (ad es. talassemie).
- Le emoglobinopatie, compresa l'anemia falciforme (SCD), non sono legate al sesso e sono più diffuse in alcune parti del mondo rispetto ad altre: la SCD è comune nelle persone di origine africana occidentale, mediterranea, mediorientale e sudasiatica, mentre la talassemia è più comune in Asia e nei Paesi mediterranei.
- A differenza di altre malattie genetiche, i portatori di emoglobinopatie possono essere facilmente individuati mediante screening ematologico di routine.
- Sono generalmente riconosciuti due tipi di strategie di screening: lo screening di massa, appropriato nelle regioni con un'alta frequenza della malattia e effettuato sulla popolazione generale prima o durante l'età fertile, e lo screening mirato, limitato a particolari gruppi di popolazione e condotto prima del concepimento o all'inizio della gravidanza.

Modulo I: introduzione alle emoglobinopatie

Contenuti:

- A. Introduzione
- B. Panoramica dell'emopoiesi
- C. Fisiopatologia dei disturbi dell'emoglobina
- D. Screening per le emoglobinopatie

Riferimenti bibliografici

Introduzione alle emoglobinopatie

L'emoglobina (Hb) è il principale componente dei globuli rossi (RBC), noti anche come eritrociti, e la sua funzione primaria è quella di trasportare l'ossigeno dai polmoni ai tessuti. Oltre al trasporto dell'ossigeno, l'Hb contribuisce anche al trasporto degli ioni idrogeno e dell'anidride carbonica verso i polmoni. L'Hb è anche responsabile del caratteristico colore rosso del sangue, aiuta a mantenere la forma e la flessibilità dei globuli rossi, contribuisce a mantenere l'equilibrio del pH nel sangue e può influenzare il trasporto di altre sostanze, come i farmaci, verso i loro siti di destinazione. L'Hb è un componente essenziale dei globuli rossi e rappresenta una parte significativa del loro peso. Infatti, ogni globulo rosso contiene quasi 250 milioni di molecole di Hb e la natura multifunzionale dell'emoglobina la rende una proteina fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi nell'organismo.

Panoramica dell'eritropoiesi

I disturbi dell'emoglobina (emoglobinopatie) si riferiscono a un gruppo di malattie ematiche ereditarie che influenzano la struttura o la produzione dell'emoglobina. È il tipo più comune di malattia ematica ereditaria e colpisce milioni di persone in tutto il mondo. Sono stati identificati circa 600 tipi di emoglobinopatia. I globuli rossi sono il prodotto finale dell'eritropoiesi; ogni secondo nel corpo umano vengono prodotti 2 milioni di globuli rossi. La produzione dei globuli rossi è controllata dall'eritropoietina (EPO), prodotta dai reni. Cellule specializzate nel tessuto renale che rilevano l'ipossia correlata all'anemia producono l'EPO, che successivamente indirizza le cellule staminali ematopoietiche verso la

differenziazione in progenitori eritroidi ed eritroblasti, che a loro volta producono reticolociti. Ci sono 3 fasi di maturazione e crescita degli eritroblasti: 1) produzione di ribosomi, 2) sintesi dell'emoglobina, 3) espulsione del nucleo e riduzione degli organelli (Fig. 1). I normoblasti lasciano il midollo osseo come reticolociti e maturano nel sistema sanguigno periferico per diventare eritrociti. Il tasso di produzione dei globuli rossi è in qualche modo regolato dall'EPO per garantire un numero adeguato ma non eccessivo di globuli rossi nell'organismo. Ciò consente all'organismo di mantenere un livello di emoglobina > 14 g/dl negli uomini e > 12 g/dl nelle donne, livelli che corrispondono a quelli identificati dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) per definire l'anemia.

Un'eritropoiesi inefficace può causare:

- Epatomegalia dovuta inizialmente all'emopoiesi extramidollare, ma che in seguito può essere causata da insufficienza cardiaca o malattia epatica.
- Aumento compensatorio della produzione di globuli rossi attraverso lo stress indotto dall'eritropoietina
- Aumento della distruzione dei globuli rossi anomali circolanti da parte dei macrofagi, principalmente nella milza, causando splenomegalia.
- L'aumento della produzione di cellule progenitrici eritroidi richiede un maggiore apporto di ferro, causando la soppressione dell'epcidina e un aumento dell'assorbimento di ferro
- Disfunzione organica dovuta all'accumulo di ferro nelle ghiandole endocrine e nel fegato. La disfunzione endocrina può essere causa di crescita insufficiente (Fung 2023).

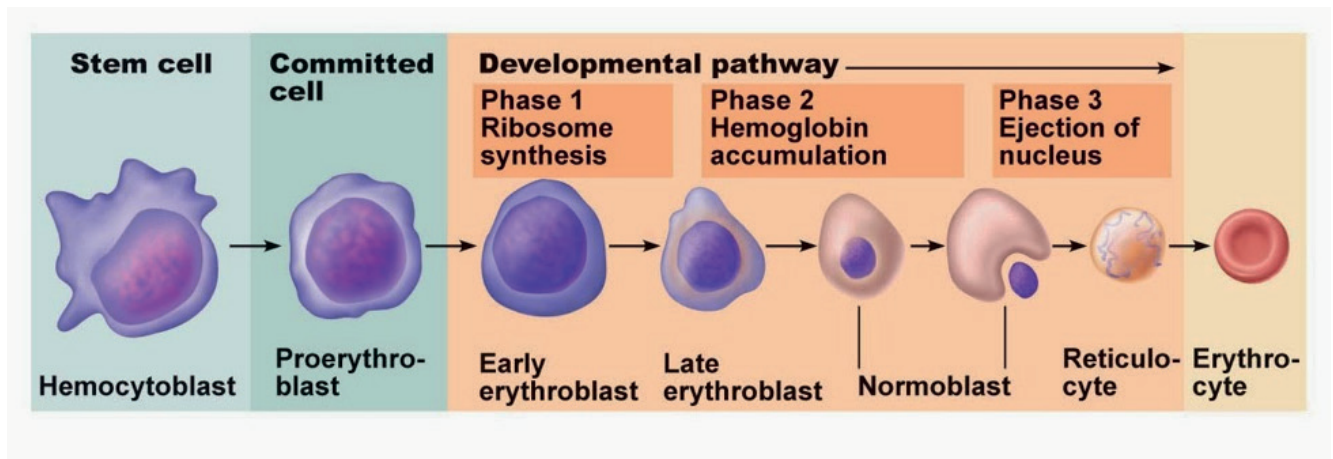


Figura 1. Eritropoiesi: produzione di globuli rossi (RBC) o eritrociti. La normale eritropoiesi dipende dalla segnalazione dell'EPO, il „gateway“ del ferro necessario per la biosintesi dell'eme che deve essere armonizzata con la sintesi delle catene α - e β -globiniche per sviluppare l'Hb adulta. L'interruzione di questo processo potrebbe causare un'eritropoiesi inefficace, come nel caso della talassemia. L'eritropoiesi inefficace è caratterizzata da un blocco nella maturazione degli eritroblasti, generalmente nella fase basofila, associato alla morte cellulare programmata di alcuni eritroblasti.

Modulo I: introduzione alle emoglobinopatie

Nell'eritropoiesi, il ferro è fondamentale per l'emoglobinizzazione, ma è citotossico quando è libero. Nei disturbi dei globuli rossi, come l'anemia falciforme o la talassemia, il ferro libero influisce negativamente sull'eritropoiesi, sulle caratteristiche dei globuli rossi e sulla loro sopravvivenza nella circolazione periferica. Pertanto, in teoria, la modulazione dell'omeostasi del ferro o della biosintesi dell'eme potrebbe rappresentare un approccio terapeutico utile per migliorare l'anemia in questi disturbi ereditari dei globuli rossi. Sono in corso studi su molecole che modulano l'omeostasi del ferro come trattamento per la SCD. Purtroppo, gli studi sull'uso di queste molecole nel trattamento della talassemia si sono rivelati infruttuosi (Pinto 2024).

Tipi di emoglobinopatie

Esistono diverse forme di disturbi dell'emoglobina, ciascuna associata a mutazioni genetiche e manifestazioni cliniche distinte.

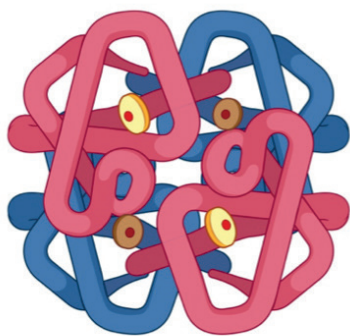


Figura 2. Diagramma schematico che mostra la struttura di base di una singola molecola di emoglobina A, comprendente due catene di α -globina (blu) e due catene di β -globina (rosse), ciascuna delle quali contiene un complesso eme-ferro (blu). (Fonte: per gentile concessione di L De Franceschi, generato da BioRender.)

L'emoglobina normale è costituita da diverse catene di globina (polipeptidi) e ogni molecola di emoglobina è composta da quattro catene di globina (Fig. 2). Le catene globiniche si combinano per formare diversi tipi di Hb. La struttura di ciascuna catena globinica nell'Hb è determinata geneticamente. I diversi tipi di emoglobina e le corrispondenti catene globiniche sono:

1. Emoglobina A: l'Hb A è il tipo più comune di emoglobina presente negli adulti. È costituita da due catene di α -globina e due catene di β -globina. L'Hb A è responsabile del trasporto dell'ossigeno negli adulti.
2. Emoglobina A2: l'A2 è un componente minore dell'emoglobina adulta. Contiene due catene di

α -globina e due catene di globina delta. L'Hb A2 contribuisce a mantenere la stabilità e l'integrità dei globuli rossi.

3. Emoglobina F: l'Hb F, chiamata anche emoglobina fetale, è predominante nei neonati ma diminuisce con l'avanzare dell'età. È composta da due catene di α -globina e due catene di globina gamma. L'Hb F favorisce il trasferimento di ossigeno nel feto.
4. Emoglobina H: l'Hb H è un tipo anormale di emoglobina che si forma in presenza di carenze o mutazioni nei geni della α -globina. È costituito da quattro catene di β -globina. L'Hb H è associata ad alcune malattie genetiche che influenzano la produzione di α -globina (α -talassemia).

Negli adulti, i globuli rossi contengono le seguenti combinazioni di catene di emoglobina:

- Hb A, >95%
- Hb A2, dal 2% al 3,4%
- Hb F fetale, <1%

Fisiopatologia dei disturbi dell'emoglobina

Le emoglobinopatie sono causate da mutazioni nei geni che codificano per le globine α - e β -. Ad oggi sono state identificate più di 1.000 mutazioni. Questi disturbi possono essere suddivisi approssimativamente in due gruppi: difetti nella struttura e nella qualità della globina (ad es. l'anemia falciforme) e difetti nell'espressione o nella quantità della globina (ad es. le talassemie) (Forget 2013). La SCD è dovuta a una mutazione del gene della globina nella posizione b7, che porta alla produzione di emoglobina S (HbS), che influisce sulle caratteristiche biochimiche dell'Hb causando la polimerizzazione dell'HbS con la generazione di fibre rigide che provocano la formazione di globuli rossi a forma di falce. Nelle talassemie, la sintesi ridotta/assente delle catene globiniche α o β provoca l'accumulo di catene globiniche libere α o β . L'accumulo di catene libere α o β insieme al ferro/eme libero patologico favorisce una grave ossidazione cellulare, contribuendo alla distruzione dell'eritropoiesi e alla riduzione della sopravvivenza dei globuli rossi nella circolazione periferica.

L'interazione tra le varianti della talassemia e le diverse varianti strutturali dell'emoglobina produce un'ampia gamma di disturbi di varia gravità clinica. Le categorie più gravi sono la talassemia trasfusione-dipendente (o trasfusione-dipendente major [TDT]). Tra le varianti dell'emoglobina, la forma più grave è la SCD. La rilevanza clinica di questi disturbi può variare da una popolazione all'altra, poiché l'incidenza è principalmente specifica per ciascuna popolazione (Harteveld 2022).

Modulo I: introduzione alle emoglobinopatie

Tabella 1. Forme gravi di emoglobinopatie

Disturbo	Fisiopatologia	Sintomi	Trattamento	Complicanze
Anemia falciforme (SCD)	Anomalia genetica ereditaria dell'emoglobina che causa la formazione di globuli rossi a forma di falce e anemia cronica.	Anemia emolitica cronica, eventi vaso-occlusivi acuti che causano ischemia tissutale e infarto, aumento del rischio di infezioni	Trattamento delle infezioni, analgesici, eventuali trasfusioni in contesti acuti o cronici; idratazione; idrossiurea, trapianto di cellule staminali, terapia genica	Danno cronico alla milza; disfunzione d'organo, ictus ischemico, malattia renale cronica, ipertensione polmonare [vedere i Moduli 2 e 7].
Talassemie	Disturbo ereditario della produzione di emoglobina. Tipi α e β di talassemia.	α : solitamente assente; anemia emolitica cronica da lieve a moderata e basso grado di eritropoiesi inefficace. β : da asintomatica a grave carenza di β -globina con anemia emolitica cronica grave ed eritropoiesi inefficace.	α : nessun trattamento o trattamento basato sul quadro clinico. HbH: trattamento in base alla gravità della malattia. β : trasfusioni di sangue, chelazione del ferro, agenti mirati all'eritropoiesi/ai globuli rossi, trapianto allogenico di cellule staminali, terapia genica	Numerosi causati da disturbi e/o trattamenti [vedere i Moduli 4 e 7]
Anemia da emoglobina C (Hb C) e anemia da emoglobina D (Hb D)	Causato da mutazioni genetiche. L'emoglobina C o l'emoglobina D sostituiscono l'emoglobina normale. L'Hb D è rara.	Anemia emolitica cronica lieve, splenomegalia, ittero, altri sintomi compatibili con l'anemia	Dipende dalla gravità dell'anemia	Colelitiasi
Malattia dell'emoglobina E	L'emoglobina E sostituisce l'emoglobina normale	Anemia emolitica lieve	Di solito non è necessario, dipende dalla gravità della malattia	

Le lettere nei nomi dei disturbi dell'emoglobina rappresentano diverse varianti della proteina emoglobina e l'ordine in cui sono state scoperte dai ricercatori. Queste lettere forniscono informazioni sulla specifica variazione genetica responsabile dell'anomalia.
RBC, globuli rossi; SCD, anemia falciforme

Fattori quali la storia familiare del disturbo, specifici background etnici e determinate regioni geografiche in cui queste condizioni sono più diffuse possono aumentare il rischio di emoglobinopatie nella popolazione generale. La SCD, ad esempio, è più comune nelle persone di origine africana occidentale, mediterranea, mediorientale e sudasiatica. La talassemia major è più comune in Asia e nei Paesi mediterranei.

Tipi di disturbi dell'emoglobina (emoglobinopatie)

La **tabella 1** riassume le forme cliniche gravi delle emoglobinopatie. I portatori di SCD o talassemia α - o β -generalmente non necessitano di trattamento. I neonati con emoglobinopatie gravi spesso presentano sintomi subito dopo la nascita; in caso contrario, i sintomi compaiono solo dopo il primo anno di età, quando l'emoglobina fetale viene sostituita dall'emoglobina adulta. Gli adulti possono sperimentare riacutizzazioni della malattia, durante le quali i sintomi diventano più

gravi. Le caratteristiche generali delle emoglobinopatie includono:

- Anemia emolitica cronica
- Splenomegalia
- Infezioni frequenti
- Danni agli organi
- Gonfiore alle mani e ai piedi

Screening per le emoglobinopatie

Lo scopo dello screening è identificare i portatori di disturbi dell'emoglobina al fine di valutare il rischio che una coppia abbia un figlio gravemente affetto e fornire le opzioni disponibili per evitare tale esito. A differenza di altre malattie genetiche, i portatori di emoglobinopatie possono essere facilmente individuati mediante screening ematologici di routine (ad es. emocromo completo, livelli di ferritina). Idealmente, lo screening viene eseguito

Modulo I: introduzione alle emoglobinopatie

prima della gravidanza. Sono disponibili diverse tecniche di screening, a seconda di fattori quali la frequenza della malattia, l'eterogeneità dei difetti genetici, le risorse disponibili e fattori sociali, culturali e religiosi (Galanello 2013). Alcuni metodi di screening rilevano più varianti, mentre altri rilevano solo quelle più comuni. La conoscenza della frequenza e dell'eterogeneità dell'emoglobinopatia in una particolare popolazione è un prerequisito fondamentale per pianificare una strategia adeguata per identificare i portatori e successivamente selezionare il metodo di laboratorio appropriato. Sono generalmente riconosciuti due tipi di screening:

Lo screening di massa, appropriato in caso di alta frequenza, che viene eseguito sulla popolazione generale prima e durante l'età fertile.

Lo screening mirato, limitato a particolari gruppi di popolazione, prima del concepimento o all'inizio della gravidanza.

Lo screening può essere mirato a diverse fasce d'età, come i neonati, gli adolescenti, le coppie prematrimoniali, le donne in età periconcezionale e in gravidanza. Lo screening induttivo (noto anche come screening a cascata o test della famiglia allargata) prevede l'esecuzione di test sui parenti dei portatori e/o dei pazienti identificati ed è un mezzo efficace per migliorare l'efficienza dell'identificazione dei portatori. Programmi di screening efficaci richiedono il coordinamento tra servizi di laboratorio, équipe multidisciplinari e servizi di consulenza genetica qualificati.

Le persone che si sottopongono a uno screening per l'emoglobinopatia e risultano positive al test devono ricevere una diagnosi definitiva in modo tempestivo, seguita da un'adeguata gestione clinica. Le azioni da intraprendere per garantire il raggiungimento di questi obiettivi devono includere:

- Accesso al neonato entro pochi giorni dalla nascita o, se possibile, ai non neonati
- Prelievo di una quantità adeguata di sangue e invio tempestivo a un laboratorio designato
- Esecuzione del test di screening vero e proprio
- Interpretazione corretta dei risultati dei test di screening
- Rinvio al medico di base e/o allo specialista
- Avvio della profilassi con penicillina per l'anemia falciforme o terapie appropriate per altre emoglobinopatie
- Test diagnostici per confermare i risultati dello screening
- Istituzione di un'assistenza completa.

È importante attuare un follow-up con i genitori dei bambini risultati positivi allo screening per l'emoglobinopatia. La consulenza genetica ai genitori di bambini eterozigoti è parte integrante dei programmi di screening neonatale. Se un adulto riceve una diagnosi positiva per un tratto emoglobinopatico, un adeguato follow-up dovrebbe garantire che l'individuo comprenda cosa ciò significhi e che riceva consulenza, se necessario.

Riferimenti bibliografici

Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3(2):a011684.

Fung EB, Schryver T, Angastiniotis M. Nutrition in thalassemia & pyruvate kinase deficiency: a guide for clinicians. Thalassemia International Federation. 2023.

Galanello R. Screening and Diagnosis for Haemoglobin Disorders. In: Angastiniotis M, Eleftheriou A, Galanello R, et al., Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders: Volume 1: Principles. 2nd edition. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2013. Chapter 4. Disponibile qui: Screening and Diagnosis for Hemoglobin Disorders - Prevention of Thalassemias and Other Hemoglobin Disorders - NCBI Bookshelf.

Harteveld CL, Achour A, Arkesteijn SJG, et al. The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics. International Journal of Laboratory Hematology 2022; 44(Suppl 1):28-36.

Pinto VM, Mazzi F, DeFranceschi L. Novel therapeutic approaches in thalassemias, sickle cell disease, and other red cell disorders. Blood 2024; 144:853-866

Punti riassuntivi

- L'anemia falciforme (SCD) è dovuta a una mutazione puntiforme sul gene della β -globina dell'emoglobina, che porta alla sintesi di emoglobina S patologica.
- Il segno distintivo dell'anemia falciforme è la comparsa di globuli rossi a forma di falce, che sono densi e rigidi e hanno una sopravvivenza ridotta nella circolazione periferica rispetto agli eritrociti sani.
- I globuli rossi falciformi, densi e rigidi, con funzione alterata causano una cascata infiammatoria che porta a danni acuti e cronici agli organi a livello cellulare, dolore acuto, sindrome toracica acuta e necrosi avascolare.
- In alcuni Paesi viene effettuato uno screening universale per la SCD su un semplice campione di sangue.
- Le persone affette da SCD possono subire stigmatizzazioni legate alla salute, quali esclusione, rifiuto, biasimo o svalutazione, che possono avere un effetto negativo sulla qualità della vita e sull'atteggiamento e il comportamento del paziente nell'accesso ai servizi sanitari.

Contenuti:

- A. Introduzione
- B. Fisiopatologia
- C. Screening
 - a. Neonati
 - b. Prenatale
- D. Diagnosi
- E. Il paziente affetto da anemia falciforme e il sistema sanitario

Riferimenti bibliografici

Introduzione

L'anemia falciforme (SCD) è un gruppo di malattie ereditarie dei globuli rossi caratterizzate dalla presenza dell'emoglobina falciforme patologica (HbS). Normalmente, i globuli rossi (RBC) sono a forma di disco e flessibili, il che permette loro di muoversi facilmente attraverso i vasi sanguigni e la microcircolazione. Studi fisiopatologici hanno dimostrato che i globuli rossi densi e disidratati svolgono un ruolo centrale nelle manifestazioni cliniche acute e croniche della SCD, in cui la falcificazione intravascolare nei capillari e nei piccoli vasi porta a vaso-occlusione e compromissione del flusso sanguigno. Tuttavia, il persistente danno alla membrana associato alla polimerizzazione dell'HbS favorisce anche la generazione di cellule rigide e deformate e contribuisce ulteriormente agli eventi vaso-occlusivi e alla distruzione cellulare nella circolazione periferica. I cambiamenti fisiopatologici nei globuli rossi causati dall'HbS portano a due principali manifestazioni cliniche della SCD. Vale a dire, anemia emolitica cronica e crisi vaso-occlusive acute (VOC).

Si stima che ogni anno circa 300.000 persone nascano con l'anemia falciforme in tutto il mondo e che oltre 100 milioni di persone nel mondo convivano con il tratto falciforme (National Academies of Sciences 2022). L'anemia falciforme colpisce in particolare le persone che vivono nell'Africa subsahariana, in India e nei Caraibi. Purtroppo, in molti Paesi l'erogazione di cure complete e di qualità ai pazienti pediatrici e adulti affetti da SCD è compromessa dal razzismo, dalla discriminazione, dallo svantaggio socioeconomico e dalla sfiducia nei confronti del sistema sanitario da parte dei pazienti e delle loro famiglie (National Academy of Sciences 2022). Sebbene siano disponibili interventi semplici ed efficaci per ridurre la mortalità e la morbidità della SCD, uno dei principali ostacoli al raggiungimento di risultati migliori è legato alle disuguaglianze che colpiscono le popolazioni di

pazienti (Piel 2023).

L'aspettativa di vita media di un individuo affetto da SCD è inferiore di 20-25 anni rispetto a quella della popolazione generale. L'attuazione di programmi di screening per le malattie cerebrovascolari, la profilassi delle infezioni (ad es. con la penicillina) e l'inizio precoce della terapia con idrossiurea hanno ridotto significativamente la mortalità pediatrica, ma questa strategia potrebbe non essere sufficiente per migliorare l'aspettativa di vita complessiva. Trattamenti come l'idrossiurea e strategie di trasfusione sanguigna sicure, i due pilastri della cura della SCD, hanno anche influito positivamente sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita, ma non eliminano completamente gli eventi avversi della malattia; la progressiva disfunzione organica rimane un fattore che contribuisce alla riduzione dell'aspettativa di vita.

Tipi di anemia falciforme

La voce SCD comprende l'anemia falciforme (SCA), l'emoglobina SC (HbSC) e l'emoglobina falciforme- β -talassemia (β -talassemia positiva o β -talassemia negativa) (Mangla 2023) (Riquadro 1). Il tratto falcemico (HbAS) è portatore di una mutazione eterozigote e raramente si manifesta con segni e sintomi clinici. L'HbSS e l'HbS β o (HbS- β -talassemia) tendono ad essere le forme clinicamente più gravi di SCD.

La prevalenza della SCD varia all'interno delle popolazioni e tra le diverse regioni geografiche (Piel 2017). In Africa, ad esempio, la prevalenza varia dal 10% al 40% in alcune zone. L'epidemiologia della SCD è influenzata dai modelli di eredità genetica, dalla posizione geografica e da fattori socioeconomici (Elendu 2023). È interessante notare che la prevalenza della SCD è più elevata nelle popolazioni con una storia di associazione alla malaria, poiché il tratto falcemico fornisce una certa protezione contro le forme gravi di infezione malarica (Rees 2010).

Riquadro 1. Genotipi responsabili della SCD

SS	Le persone affette da questa forma di SCD ereditano due geni, uno da ciascun genitore, che codificano per l'emoglobina „S“. L'emoglobina S è una forma anomala di emoglobina che rende i globuli rossi rigidi e a forma di falce. Questo tipo è comunemente denominato anemia falciforme ed è spesso la forma più grave di SCD.
SC	Le persone affette da questa forma di SCD ereditano un gene dell'emoglobina S da un genitore e un gene per un diverso tipo di emoglobina anomala („C“) dall'altro genitore. Le persone con HbSC di solito soffrono di anemia più lieve rispetto ai pazienti SS
S- β -talassemia	Le persone affette da talassemia HbS ereditano un gene dell'emoglobina S da un genitore e un gene della β -talassemia dall'altro. Esistono due tipi di β -talassemia: „zero“ (HbS β) e „più“ (HbS β +). La β -talassemia HbS è generalmente una forma più grave di SCD rispetto alla HbS β +.
SD, SE, SO	Queste forme di SCD si verificano raramente. Le persone che ne sono affette ereditano un gene dell'emoglobina S e un gene che codifica un altro tipo anomalo di emoglobina („D“, „E“ o „O“). La gravità di questi tipi più rari varia.

Fonte: CDC 2017

Fisiopatologia

La SCD è una malattia ereditaria autosomica recessiva dei globuli rossi. Nel caso del tratto falcemico (SCT), una persona eredita da un genitore un gene β -globinico mutato che codifica per l'HbS e dall'altro genitore un gene β -globinico normale. In genere, le persone affette da SCT godono di buona salute; tuttavia, essendo portatrici del gene dell'emoglobina S, possono trasmetterlo ai propri figli. Se entrambi i genitori sono affetti da SCT, c'è una probabilità del 50% (ovvero 1 su 2) che anche i loro figli siano affetti da SCT, se ereditano il gene dell'anemia falciforme da uno dei genitori. Questi bambini non presenteranno sintomi, ma potranno trasmettere la SCT ai propri figli (Fig. 1). Quando entrambi i genitori sono affetti da SCT, vi è una probabilità del 25% (1 su 4) che i loro figli siano affetti da SCD. Vi è la stessa probabilità del 25% (o 1 su 4) che il bambino non sia affetto né da SCD né da SCT. In sintesi, un individuo deve ereditare 2 copie del gene mutato (una da ciascun genitore) per sviluppare la SCD. Ogni volta che la coppia ha un figlio, le probabilità che quel figlio abbia l'anemia falciforme rimangono le stesse. Ovvero, se il primo figlio ha la SCD, c'è ancora una probabilità del 25% che anche il secondo figlio abbia la malattia. Sia le ragazze che i ragazzi possono ereditare il tratto falciforme, la SCD o l'Hb normale. Pertanto, la consulenza genetica e i programmi di screening dei portatori sono essenziali per identificare le persone a rischio di avere figli con SCD e per sostenere le decisioni di pianificazione familiare.

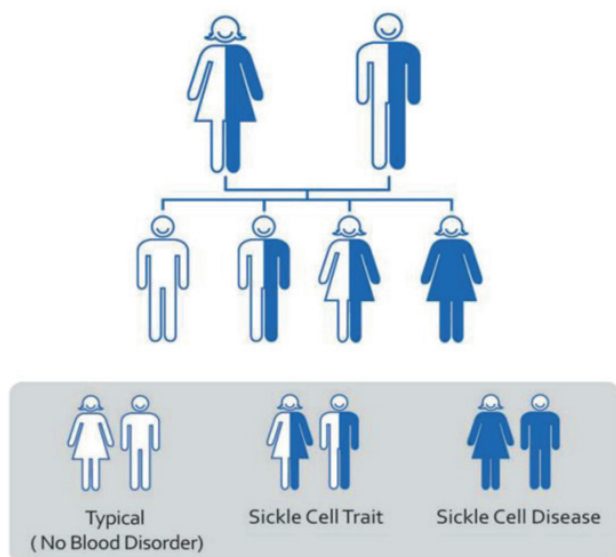


Figura 1. Tratto falcemico e modello di ereditarietà dell'anemia falciforme (CDC 2017).

Come indicato sopra, la SCD è una malattia monogenica in cui una mutazione di una coppia di basi del DNA nel gene che codifica l'emoglobina produce emoglobina falciforme (HbS) quando ereditata in modo autosomico recessivo con una seconda HbS o quando combinata con altre varianti dell'emoglobina, ad esempio la β -talassemia (Piel 2017). I globuli rossi deformati a forma di falce sono inefficienti nel trasportare l'ossigeno ai tessuti e agli organi vitali. Queste cellule si degradano rapidamente, diventano molto appiccicose e tendono ad aggregarsi, rimanendo bloccate nei vasi sanguigni e causando danni. Ciò provoca una riduzione del flusso sanguigno agli organi, che porta a sintomi fisici quali dolore talvolta invalidante, danni ai tessuti e agli organi e morte prematura (National Academy of Sciences 2020). Un altro risultato del cambiamento di forma e funzione dei globuli rossi è una cascata infiammatoria correlata alle interazioni con l'endotelio, i globuli bianchi e le piastrine. La ricorrenza dell'anemia falciforme e dell'emolisi, combinata con l'infiammazione endovascolare, porta a danni acuti e cronici agli organi a livello cellulare, associati a complicanze acute, imprevedibili e potenzialmente letali [vedere il Modulo 5]. Altre complicanze correlate all'anemia falciforme includono dolore acuto, sindrome toracica acuta (ACS) e necrosi avascolare, causate da vaso-occlusione (Kavanagh 2022).

Oltre al genotipo, sono stati individuati altri fattori che contribuiscono alla gravità dell'anemia falciforme. Questi possono essere suddivisi in fattori genetici, come la coereditarietà dell' α -talassemia o il livello di HbF, e fattori non genetici come il clima, l'inquinamento, l'asma e lo stress (Kato 2018). I nuovi agenti utilizzati per la gestione della SCD aumentano le concentrazioni di HbF per prevenire le complicanze. Una maggiore disponibilità di biomarcatori affidabili potrebbe essere utile per classificare gli individui in sottogruppi e prevedere la gravità e la progressione della malattia, contribuendo eventualmente allo sviluppo di piani di trattamento personalizzati (Kalpatthi 2018).

Screening e diagnosi

Neonati

L'anemia falciforme e il tratto falciforme vengono attualmente identificati alla nascita attraverso metodi di screening neonatale universali, come quelli praticati negli Stati Uniti (National Academy of Sciences 2020). Il classico esame del sangue è l'elettroforesi dell'emoglobina, che identifica e misura diversi tipi di emoglobina, compresa l'HbS. L'elettroforesi è il metodo più economico disponibile, anche se richiede molto tempo e manodopera. Altri test utilizzati per lo screening della SCD e del tratto falcemico sono la

focalizzazione isoelettrica e la cromatografia liquida ad alta prestazione. Tutti i test richiedono campioni di sangue essiccato o sangue liquido intero prelevato dal tallone e un controllo della conta dei globuli rossi o delle varianti dell'emoglobina.

In molti Paesi, lo screening è facoltativo o viene eseguito in modo selettivo, con il rischio di non diagnosticare la SCD in alcuni neonati. Inoltre, i risultati dei test non sono necessariamente disponibili immediatamente, rendendo necessaria una nuova visita presso la struttura sanitaria, oppure i risultati confermati non vengono comunicati ai genitori.

Esistono numerosi altri test più facili da usare, meno costosi, rapidi e più adatti a situazioni o a popolazioni specifiche. Diversi studi condotti in regioni del mondo con scarse risorse o nei reparti di pronto soccorso di Paesi con risorse sanitarie adeguate stanno valutando metodi economici e affidabili per lo screening della SCD presso i centri di cura, al fine di identificare la SCD nei rifugiati recenti (De Franceschi 2019). Ad esempio, HemoType SC è un test immunologico che ha dimostrato un'elevata sensibilità e specificità per l'anemia falciforme nei neonati in Ghana e Martinica (Steele 2019) e nei neonati e negli adulti in India (Mukherjee 2020). La maggior parte delle pratiche di screening identifica anche i neonati portatori di SCT. Sebbene in precedenza si ritenesse che lo stato di portatore non avesse implicazioni cliniche al di là delle decisioni riproduttive, alcuni studi hanno dimostrato che alcuni individui affetti da SCT sono a rischio di una serie di complicanze cliniche, tra cui distruzione muscolare, disfunzione cardiaca, morte improvvisa, malattia renale cronica, cancro e infarto splenico (National Academy of Sciences 2022), e che lo stato di SCT non è sempre benigno, ma può essere un fattore nello sviluppo di gravi complicanze dell'anemia falciforme in determinate condizioni, come l'altitudine e la disidratazione (Xu 2019).

Screening prenatale

La consulenza genetica nella SCD è una strategia economicamente vantaggiosa per ridurre l'impatto della malattia. Gli obiettivi della consulenza genetica sono fornire una comprensione dell'ereditarietà della SCD e dare alle persone le informazioni necessarie per prendere decisioni in materia di pianificazione familiare (Piel 2023). La consulenza genetica prenatale è pensata per aiutare nel processo decisionale fornendo informazioni oggettive alle persone a rischio di avere un figlio con SCD, affinché possano poi prendere decisioni informate. Una difficoltà della diagnosi prenatale è che la SCD è una condizione variabile ed è difficile prevedere con precisione la gravità clinica. Ciò aumenta la complessità del processo decisionale da parte dei genitori.

L'amniocentesi e il prelievo dei villi coriali del DNA fetale, entrambe procedure invasive, sono utilizzate come parte dello screening prenatale e vengono eseguite

all'inizio della gravidanza. Queste procedure invasive sono associate a rischi minori di aborto spontaneo o complicanze. Vengono utilizzati anche test non invasivi nel periodo prenatale, come i test del DNA fetale libero. La consulenza alle persone affette da SCT riguarda i rischi e le conseguenze di avere un figlio con SCD. Sebbene questi futuri genitori siano solitamente in buona salute e in forma, la consulenza è necessaria per aumentare la loro consapevolezza della SCT al punto da consentire loro di compiere scelte riproduttive informate in merito alla gravidanza, in linea con le loro convinzioni culturali e religiose (Piel 2023). Nonostante i progressi e la facilità di somministrazione dei metodi di screening, è ancora necessaria una migliore comunicazione universale dei risultati ai genitori e un'assistenza di follow-up. Inoltre, mancano linee guida e politiche che forniscano agli operatori sanitari consigli su come comunicare efficacemente alle famiglie la malattia o lo stato di portatore. Una comunicazione efficace dei risultati dei test è estremamente importante perché i genitori che scoprono che il loro bambino è risultato positivo spesso provano disagio mentale, che va dall'ansia alla depressione (Farrell 2013).

I pazienti affetti da anemia falciforme e il sistema sanitario

La SCD è considerata la malattia ereditaria più comune e grave al mondo e una delle 50 cause più comuni di morte non trasmissibile a livello globale (Piel 2023). È stata anche definita la causa più comune di morte tra i bambini dai 5 ai 14 anni. È interessante notare che sono disponibili meno di cinque agenti modificatori della malattia efficaci e che solo un numero considerevolmente esiguo di persone ha accesso a questi farmaci a livello globale. Le opzioni terapeutiche più recenti e potenzialmente curative, come il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e la terapia genica, sono disponibili solo per una minoranza molto ristretta di persone a causa delle difficoltà in termini di infrastrutture e costi di questi trattamenti [vedere i Moduli 3 e 6 sulle opzioni terapeutiche per la SCD]. Anche nei Paesi più ricchi, la SCD colpisce prevalentemente le fasce di popolazione a basso reddito, che hanno scarsa influenza politica.

Per molti anni, la SCD è stata considerata una malattia infantile perché la sopravvivenza fino all'età adulta era rara a causa degli alti tassi di infezioni mortali nella prima infanzia. Di conseguenza, la gestione dell'anemia falciforme si è concentrata principalmente sulla popolazione pediatrica, il che ha portato successivamente a un miglioramento della sopravvivenza fino alla giovane età adulta (National Academy of Sciences 2022). Tuttavia, manca un sistema standardizzato per assistere adeguatamente i pazienti e le loro famiglie durante il

processo di transizione dall'assistenza pediatrica a quella per adulti [\[vedere il Modulo 8\]](#).

Lo stigma legato alla salute, vissuto come esclusione, rifiuto, biasimo o svalutazione, può avere ripercussioni sulla salute se comporta un accesso limitato a servizi utili. Le persone affette da SCD spesso subiscono discriminazioni da parte degli operatori sanitari a causa della natura invisibile del dolore acuto che provano e potrebbero non ricevere i farmaci analgesici di cui hanno bisogno. Lo stigma associato alla SCD può essere correlato al razzismo, allo stato di malattia, allo status socioeconomico e agli episodi di dolore che richiedono un trattamento con oppioidi e può essere espresso dalla famiglia, dagli amici e dagli operatori sanitari (National Academy of Sciences 2022). Lo stigma legato alla SCD è un problema globale. Infine, ma non meno importante, esistono notevoli disparità nella distribuzione dei finanziamenti per la ricerca sulla SCD e sul suo trattamento rispetto ad altre malattie genetiche rare simili che colpiscono l'infanzia. La disparità nei finanziamenti pubblici e privati tra la SCD e altre malattie genetiche è spesso attribuita alla storia di discriminazione nei confronti delle minoranze razziali ed etniche più colpite dalla SCD (Haywood 2014). Nonostante i progressi compiuti nell'identificare e modificare i pregiudizi nell'assistenza sanitaria, i pregiudizi inconsci continuano a rappresentare un ostacolo al raggiungimento di un sistema sanitario diversificato ed equo (White 2011). La ricerca conferma che i pregiudizi inconsci nell'erogazione dell'assistenza sanitaria hanno effetti negativi sui risultati di salute dei pazienti (IOM 2003).

In conclusione, i miglioramenti per le persone affette da SCD in tutto il mondo sono stati limitati negli ultimi decenni. La maggior parte delle persone non riceve un'assistenza sanitaria adeguata ed è vittima di razzismo e stigmatizzazione (Piel 2023). Inoltre, la stragrande maggioranza delle persone affette da SCD ha scarso accesso a servizi igienico-sanitari adeguati, all'educazione sanitaria e alle strutture sanitarie, presenta carenze nutrizionali ed è regolarmente esposta a malattie infettive e sostanze inquinanti tossiche, tutti fattori che influiscono sul decorso della SCD. Per rendere il mondo un posto migliore per le persone affette da SCD, una commissione internazionale multidisciplinare raccomanda quindi:

- l'avvio dello screening neonatale in tutti i Paesi con un numero elevato di persone affette da SCD, una maggiore sensibilizzazione della popolazione generale sulla malattia e sulle sue conseguenze,
- il miglioramento della formazione e delle conoscenze sulla SCD tra gli operatori sanitari
- un maggiore accesso alle cure per tutte le persone e lo sviluppo e la sperimentazione di nuovi trattamenti accessibili a tutte le persone e a tutti i sistemi sanitari in tutto il mondo (Piel 2023).

Riferimenti bibliografici

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What is sickle cell disease? <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/facts.html>. Accesso effettuato ad aprile 2025.

De Franceschi L, Lux C, Piel FB, et al. Access to emergency department for acute events and identification of sickle cell disease in refugees. *Blood*. 2019; doi: 10.1182/blood-2018-09-876508

Elendu C, Amaechi DC, Alakwe-Ojimba CE, et al. Understanding sickle cell disease: causes, symptoms, and treatment options. *Medicine* 2023; 102:38.

Farrell MH, Christopher SA. Frequency of high-quality communication behaviors used by primary care providers of heterozygous infants after newborn screening. *Patient Education and Counseling* 2013; 90:226-232.

Haywood C, Diener-West J, Strouse CP, et al. Perceived discrimination in health care is associated with a greater burden of pain in sickle cell disease. *Journal of Pain and Symptom Management* 2014; 48:934-943.

Institute of Medicine (IOM). Unequal treatment: Confronting racial and ethnic disparities in health care. Washington, DC: The National Academies Press, 2003.

Kalpatthi R, Novelli EM. Measuring success: utility of biomarkers in sickle cell disease clinical trials and care. *Hematology (American Society of Hematology Education Program)* 2018. 2018:482-492.

Kato GJ, Piel FB, Vichinsky EP, et al. Sickle cell disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2018; 4. <https://doi-org.eaccess.tum.edu/10.1038/nrdp.2018.11>

Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle cell disease: a review. *Journal of the American Medical Association* 2022; 328:57-68.

Mangla A, Ehsan M, Agarwal N, et al. Sickle cell anemia (Nursing). In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing 2023.

Mukherjee MB, Colah RB, Mehta PR, et al. Multicenter evaluation of Hemo Type SC as a point-of-care sickle cell disease rapid diagnostic test for newborns and adults across India. *American Journal of Clinical Pathology* 2020; 153:82-87.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Addressing sickle cell disease: A strategic plan and blueprint for action. Washington, DC: The National Academies Press 2022.

Piel FB, Rees DC, DeBaun MR, et al. Defining global strategies to improve outcomes in sickle cell disease: a Lancet Haematology Commission. *Lancet Hematology* 2023; 10:e633-686.

Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease *New England Journal of Medicine* 2017; 376:1561-1573.

Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376:2018-2031.

Steele C, Sinski A, Asibey J, et al. Point-of-care screening for sickle cell disease in low-resource settings: A multi-center evaluation of HemoType SC, a novel rapid test. *American Journal of Hematology* 2019; 94:39-45.

White AA. Diagnosis and treatment: the subconscious at work. In: *Seeing patients: Unconscious bias in health care*. Cambridge, MA: Harvard University Press. 2011, pp. 199-210.

Xu JZ, Thein SL. The carrier state for sickle cell disease is not completely harmless. *Haematologica* 2019; 104:1106-1111

Punti riassuntivi

- L'idrossiurea è stato il primo farmaco approvato per il trattamento dell'anemia falciforme (SCD) e continua ad essere il trattamento di riferimento per bambini e adulti
- L'idrossiurea riduce le crisi vaso-occlusive, diminuisce il rischio di ictus e migliora la qualità e la durata della vita; tuttavia, non ha dimostrato un'efficacia universale come terapia modificante il decorso della malattia
- Gli obiettivi della terapia trasfusionale nella SCD sono aumentare la capacità di trasporto dell'ossigeno correggendo l'anemia e prevenire o invertire le complicanze della SCD correlate alla vaso-occlusione e all'emolisi

Modulo III: Strategie terapeutiche per l'anemia falciforme

Contenuti:

- A. Introduzione
- B. Trattamenti farmacologici
 - a. Idrossiurea e idrossicarbamide
 - b. Altri trattamenti farmaceutici
- C. Supporto trasfusionale

Riferimenti bibliografici

Trattamento delle persone affette da anemia falciforme

Per quasi 20 anni, l'idrossiurea è stata il pilastro del trattamento per adulti e bambini affetti da SCD. Sebbene l'idrossiurea rimanga il trattamento di prima linea, più recentemente sono stati resi disponibili altri farmaci, tra cui crizanlizumab, L-glutamina e voxelotor, che vengono utilizzati come trattamento aggiuntivo o di seconda linea, principalmente per alleviare o controllare i sintomi (Cavazzana 2025; Kavanagh 2022). Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche da un donatore compatibile tra fratelli e le terapie geniche sono trattamenti promettenti che potrebbero portare alla guarigione (Modulo 6). Tuttavia, queste opzioni terapeutiche non sono ampiamente disponibili o accessibili per la maggior parte delle persone affette da SCD, in particolare quelle che vivono nell'Africa subsahariana e in India.

Trattamenti farmacologici

Idrossiurea/idrossicarbamide

L'idrossiurea è stato il primo farmaco approvato per il trattamento degli effetti della SCD grazie alla sua efficacia nel ridurre la frequenza delle crisi vaso-occlusive (VOC), nel diminuire il rischio di ictus in alcuni pazienti e nel migliorare la qualità e la durata della vita in molti soggetti affetti (Niihara 2018). Tuttavia, l'idrossiurea non ha dimostrato un'efficacia universale come terapia modificante la malattia, poiché molti individui continuano a sviluppare complicanze significative correlate alla malattia durante l'assunzione del farmaco o l'aderenza è bassa a causa di preoccupazioni relative agli effetti collaterali, alla fertilità o alla tolleranza al farmaco (Kanter 2021).

L'idrossiurea viene assunta per via orale. Induce la produzione di emoglobina fetale, che riduce il tasso di polimerizzazione dell'emoglobina falciforme (HbS), con un effetto benefico sulle caratteristiche dei globuli rossi. Inoltre, l'idrossiurea riduce la frequenza degli attacchi dolorosi nella maggior parte dei soggetti e allunga l'aspettativa di vita. L'idrossiurea aumenta anche l'ossido nitrico (un potente vasodilatatore), diminuisce l'adesione dei globuli rossi e riduce i leucociti, che contribuiscono alla vaso-occlusione. I bambini idonei all'assunzione di idrossiurea dovrebbero iniziare a prenderla all'età di 9 mesi.

I principali effetti avversi dell'idrossiurea sono leucopenia, neutropenia e trombocitopenia, che sono reversibili con la sospensione o la riduzione della dose (Wong 2014). Effetti collaterali meno frequenti includono iperpigmentazione, alterazioni della pelle e delle unghie, ulcere alle gambe e disturbi gastrointestinali. Potrebbe essere necessario

un aggiustamento della dose per i soggetti con grave alterazione della filtrazione glomerulare stimata (eGFR), che potrebbe influire sulla clearance urinaria dell'idrossiurea [vedere il Modulo 7].

È importante notare che nei Paesi a basso reddito sono state identificate barriere critiche all'uso dell'idrossiurea per la SCD. Questi includono la disponibilità del farmaco, la distribuzione, la mancanza di modelli di pagamento sostenibili e la diffusione delle conoscenze sulla SCD e sul trattamento con idrossiurea (Power-Hays 2020).

Altri trattamenti farmacologici

L-glutamina

La L-glutamina, un integratore aminoacidico per via orale, è in grado di attraversare la membrana dei globuli rossi (RBC) e riduce la falciformazione e l'adesività dei globuli rossi (Kavanagh 2022). È stato dimostrato che la L-glutamina riduce le crisi di dolore acuto, i ricoveri ospedalieri e la durata media della degenza ospedaliera da 11 a 7 giorni negli adulti e nei bambini di età superiore ai 5 anni. La durata e l'utilità a lungo termine della L-glutamina non sono ancora state dimostrate (Kantar 2021). Sono disponibili pochi dati sulla cinetica e sui bersagli della L-glutamina, il che ne riduce l'attrattiva nella pratica clinica. Questo agente farmaceutico non è approvato per il trattamento della SCD in Europa.

Voxelotor

Il voxelotor è un potente agente anti-falciformazione orale ad azione diretta. È stato dimostrato che il voxelotor aumenta l'Hb nei pazienti con SCD indipendentemente dal genotipo affetto (Vichinsky 2019; Pinto 2024). Tuttavia, sebbene i risultati dello studio sembrassero promettenti, il voxelotor è stato ritirato dal mercato a causa di preoccupazioni relative alla sicurezza alcuni mesi dopo aver ricevuto l'approvazione governativa.

Crizanlizumab

Il crizanlizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro la P-selectina che agisce inibendo l'adesione dei globuli rossi e dei neutrofili alle cellule endoteliali vascolari attivate dall'infiammazione (Cavazzana 2025; Pinto 2024). A causa dell'incapacità del crizanlizumab di raggiungere una superiorità rispetto al placebo nella modifica delle crisi dolorose con VOC, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha sospeso l'autorizzazione all'immissione in commercio per il suo uso nei pazienti con SCD (Pinto 2024).

Supporto trasfusionale

La trasfusione di globuli rossi è un pilastro della terapia di supporto sia per le complicanze acute che croniche potenzialmente letali della SCD. Le trasfusioni possono

Modulo III: Strategie terapeutiche per l'anemia falciforme

essere associate a eventi avversi, tra cui alloimmunizzazione, iperviscosità e sovraccarico di ferro. L'alloimmunizzazione dopo la trasfusione è più comune nei pazienti con SCD rispetto ad altre popolazioni di pazienti, con conseguente morbidità e mortalità (Chou 2025). L'alloimmunizzazione può provocare reazioni emolitiche sia acute che ritardate e può portare a complicanze più ampie e a lungo termine a carico degli organi terminali (Sathi 2020).

La trasfusione di globuli rossi nella SCD può essere necessaria nella gestione delle complicanze acute o in modo elettivo per prevenire lo sviluppo o la progressione delle complicanze croniche. Gli obiettivi della trasfusione nella SCD sono:

- Migliorare la capacità di trasporto dell'ossigeno correggendo l'anemia
- Prevenire o invertire le complicanze della SCD correlate alla vaso-occlusione e all'emolisi (riducendo la proporzione di HbS rispetto all'HbA) (Davis 2017).

L'alloimmunizzazione è la formazione di anticorpi contro antigeni non self presenti sui globuli rossi. Può causare reazioni trasfusionali emolitiche o sierologiche ritardate.

Nella SCD, le potenziali terapie curative richiedono spesso trasfusioni di globuli rossi per abbassare l'HbS prima della raccolta e dell'infusione delle cellule per la terapia cellulare (Chou 2025) [vedere il Modulo 6].

Le strategie trasfusionali nella SCD possono essere suddivise in trasfusioni semplici e trasfusioni di scambio, eseguite con procedure automatiche o manuali. Queste strategie possono essere utilizzate sia in contesti acuti che cronici in base all'età, alle caratteristiche del paziente e alla

gravità del danno d'organo. Nei bambini, la trasfusione semplice può essere utilizzata come approccio profilattico per prevenire l'ictus o ridurre le complicanze acute della falcemia in un contesto post-operatorio.

La trasfusione di scambio viene utilizzata per ridurre rapidamente la percentuale di cellule falciformi nella circolazione in individui con gravi crisi vaso-occlusive che non rispondono all'idratazione e agli analgesici, come quelli che soffrono di ACS rapidamente progressiva che non rispondono alle trasfusioni semplici (Chou 2020). L'obiettivo della procedura è ridurre la percentuale di HbS a < 30%.

Esistono due tipi di trasfusione di scambio.

Lo scambio automatico di globuli rossi (RCE) viene eseguito utilizzando un dispositivo per aferesi, mentre lo scambio manuale di globuli rossi si basa su flebotomie sequenziali e sostituzione isovolumica. Rispetto alle semplici trasfusioni di globuli rossi, l'RCE offre vantaggi quali un minor rischio di accumulo di ferro e un controllo efficiente delle popolazioni eritrocitarie patologiche. Il costo dell'RCE è superiore a quello delle semplici trasfusioni di globuli rossi e la procedura richiede attrezzature speciali e personale qualificato per garantire risultati favorevoli (Stussi 2019). Il costo più elevato, tuttavia, è compensato dalla prevenzione dei costi della terapia chelante del ferro e di quelli relativi al danno d'organo da sovraccarico di ferro (Pinto 2025) [vedere il Modulo 5].

L'American Society of Hematology (ASH) ha sviluppato linee guida basate su prove scientifiche per il supporto trasfusionale nella SCD, al fine di supportare il processo decisionale relativo alle trasfusioni di globuli rossi in questa popolazione (**Tabella 1**).

Obiettivo	Intervento
Fornire supporto alle persone con livelli cronicamente bassi di emoglobina	RCE preferibile alla semplice trasfusione tenendo conto dell'emoglobina totale target e della percentuale di HbS, dell'età, delle preferenze, dello stato di sovraccarico di ferro, della compliance alla chelazione del ferro, della fattibilità e della disponibilità di globuli rossi compatibili.
Favorisce livelli sani di emoglobina durante la gravidanza	La trasfusione profilattica a intervalli regolari all'inizio della gravidanza deve essere presa in considerazione nelle donne con 1) una storia di gravi complicanze correlate alla SCD; 2) in caso di gravidanza ad alto rischio; 3) nelle donne che sviluppano complicanze correlate alla SCD durante la gravidanza e che trarrebbero beneficio dalla trasfusione
Supportare l'emoglobina > 9 g/dL nei soggetti sottoposti a intervento chirurgico	Trattamento personalizzato in base al genotipo, al livello di rischio dell'intervento chirurgico, all'emoglobina totale basale, alla storia trasfusionale e alla gravità della malattia. Trasfusione RCE raccomandata per pazienti che necessitano di trasfusione preoperatoria ma presentano un livello elevato di emoglobina

Tabella 1. Raccomandazioni dell'ASH sulla terapia trasfusionale nella SCD. ASH, Società Americana di Ematologia; RCE, scambio di globuli rossi; SCD, anemia falciforme
Fonte: Chou 2020

Modulo III: Strategie terapeutiche per l'anemia falciforme

Informazioni dettagliate sulla somministrazione dei globuli rossi, comprese le attività pre-trasfusionali e il monitoraggio delle reazioni trasfusionali, sono fornite nel [Modulo 5](#).

I trattamenti più recenti per l'anemia falciforme, come il trapianto di cellule staminali ematopoietiche e la terapia genica, sono presentati nel [Modulo 6](#).

Modulo III: Strategie terapeutiche per l'anemia falciforme

Riferimenti bibliografici

Cavazzana M, Corsia A, Brusson M, et al. Treating sickle cell disease: gene therapy approaches. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2025; 65:397-413.

Chou ST, Hendrickson JE. How I treat challenging transfusion cases in sickle cell disease. *Blood* 2025; 145:2257-2265

Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Advances* 2020; 4:327-355.

Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. *British Journal of Hematology* 2017; 176:179-191

Kantar J, Falcon C. Gene therapy for sickle cell disease: where we are now? *Hematology American Society Hematology Education Program* 2021; (1):174-180. doi: 10.1182/hematology.2021000250.

Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle cell disease: a review. *Journal of the American Medical Association* 2022; 328:57-68.

Niihara Y, Miller ST, Kanter J, et al. Investigators of the Phase 3 Trial of L-glutamine in sickle cell disease. A phase 3 trial of L-glutamine in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine* 2018; 379:L226-235.

Pinto VM, Mazzi F, DeFranceschi L. Novel therapeutic approaches in thalassemias, sickle cell disease, and other red cell disorders. *Blood* 2024; 144:853-866

Power-Hays A, Ware RE. Effective use of hydroxyurea for sickle cell anemia in low-resource countries. *Curr Opin Hematol* 2020; 27:172-180

Sathi BK, Busken K, Coberly E, Gruner B. Alloimmunization is associated with increased indirect markers of hemolysis and distinct end-organ specific complications in sickle cell disease. *Blood* 2020; 136(Suppl 1):7-8

Stussi G, Buser A, Holbro A. Red blood cells: Exchange, Transfuse, or deplete. *Transfus Med Hemother* 2019; 46(6):407-416.

Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. HOPE Trial Investigators. A phase 3 randomized trial of voxelator in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine* 2019; 381:509-519.

Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood* 2014; 124:3850-3857.

Punti riassuntivi

- Le talassemie sono un gruppo eterogeneo di disturbi genetici causati da una sintesi ridotta o assente delle catene globiniche α o β dell'emoglobina (Hb).
- Esistono due tipi principali di talassemia: la talassemia alfa (α), causata da una delezione o mutazione della α -globina, che comporta una produzione ridotta o assente delle catene α -globiniche, e la talassemia beta (β), causata da una diminuzione della produzione delle catene β -polipeptidiche dovuta principalmente a mutazioni puntiformi, raramente a delezioni nel gene della β -globina.
- La talassemia viene diagnosticata quasi esclusivamente nell'infanzia/prima infanzia ed è una condizione permanente.
- La β -talassemia presenta tre fenotipi: minore, intermedia (o talassemia non trasfusione-dipendente, NTDT) e major (talassemia trasfusione-dipendente, TDT), che è la forma più grave. I pazienti affetti da talassemia grave necessitano di trasfusioni e terapia chelante per tutta la vita.
- Programmi nazionali per la prevenzione della β -talassemia attraverso lo screening dei portatori, la consulenza e la diagnosi prenatale nelle popolazioni a rischio nei Paesi endemici esistono dagli anni '70 e comprendono lo screening prenatale per il rischio che un bambino possa essere gravemente affetto da talassemia.
- Le manifestazioni cliniche della β -talassemia diventano evidenti dopo il passaggio dall'emoglobina fetale (HbF) all'emoglobina adulta (HbA) a circa 4-6 mesi di età.
- I portatori di talassemia spesso non sono consapevoli di essere portatori di mutazioni o delezioni genetiche, a meno che non si sottopongano a specifici test del DNA.
- Gli infermieri svolgono un ruolo importante nel sostenere e informare i genitori dei bambini a cui è stata diagnosticata una talassemia trasfusione-dipendente.

Modulo IV: comprendere la talassemia

Contents:

- A. Introduzione
- B. Fisiopatologia
 - a. Alfa-talassemia
 - b. Beta-talassemia
- C. Screening
- D. Consulenza genetica
- E. Misure di supporto infermieristico alla diagnosi

Riferimenti bibliografici

Introduzione

Dal punto di vista geografico, la prevalenza della talassemia è più alta nell'Asia orientale, seguita dal Sud-est asiatico, dalla regione mediterranea e dal Medio Oriente. Al contrario, le regioni ad alto reddito del mondo (ad es. Australasia, Europa occidentale, Nord America) presentano tassi di prevalenza significativamente più bassi (Tuo 2024). Oggi, a causa dei modelli migratori in continua evoluzione, la talassemia è diventata un problema globale, diffondendosi in aree del mondo che in precedenza presentavano tassi di incidenza bassi. Circa 80-90 milioni di persone sono portatrici di talassemia, pari all'1,5% della popolazione mondiale (Origa 2017). Si stima che ogni anno nascano 40.000 bambini affetti da talassemia, la maggior parte dei quali con β -talassemia (Modell 2008). Secondo i risultati di uno studio epidemiologico basato sul carico globale della talassemia, i tassi di mortalità standardizzati per età sono diminuiti a livello globale, principalmente grazie all'influenza delle politiche sanitarie e a significativi interventi di salute pubblica, come lo screening prenatale, le linee guida internazionali e il miglioramento della terapia chelante del ferro (Tuo 2024). Grazie a questi sforzi, si registra ora un aumento del numero di pazienti anziani con diagnosi di talassemia. La talassemia viene diagnosticata quasi esclusivamente nell'infanzia/prima infanzia ed è una condizione permanente. Gli individui affetti da talassemia trasfusione-dipendente (TDT) sono a rischio di sovraccarico di ferro secondario, che può accumularsi in organi bersaglio come il cuore, il fegato e le ghiandole endocrine, portando ad alti tassi di morbidità, mortalità e utilizzo delle risorse sanitarie (Musallam 2023) [vedere il Modulo 5]. Il carico psicosociale ed economico del trattamento cronico può portare a una scarsa aderenza alla terapia e a una diminuzione della qualità della vita correlata alla salute. Attualmente esistono due trattamenti curativi per la β -talassemia: il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche da un donatore compatibile e la terapia genica.

Fisiopatologia

Le talassemie sono un gruppo eterogeneo di disturbi genetici causati da una ridotta sintesi delle catene α o β dell'emoglobina (Hb). L'emoglobina, che trasporta l'ossigeno agli organi e ai tessuti vitali, è composta da due proteine, una α e una β . Se la produzione di una o entrambe queste due proteine è ridotta, i globuli rossi non si formano correttamente e non sono in grado di trasportare una quantità sufficiente di ossigeno, causando anemia. Nella talassemia, l'anemia che ne deriva inizia nella prima infanzia e dura per tutta la vita.

Essendo una malattia ereditaria, almeno uno dei genitori deve essere portatore della talassemia (Fig. 1).

Una mutazione genetica primaria riduce la velocità con cui vengono prodotte le catene α o β . Le catene stesse sono normali, ma la loro produzione ridotta porta a uno squilibrio delle coppie di catene. Il tipo specifico di talassemia dipende dalle catene globiniche interessate.

La talassemia alfa (α) è causata principalmente da una delezione dell' α -globina, che comporta una riduzione o l'assenza della produzione delle catene α -globiniche. Il gene dell' α -globina ha 4 alleli e la gravità della malattia varia da anemia lieve a grave a seconda del numero di alleli deleti (Riquadro 1). Nella delezione di quattro alleli, la forma più grave, non vengono prodotte α -globine e le catene gamma in eccesso (presenti durante la fase fetale della vita) formano tetrameri. I tetrameri sono inefficaci nel trasportare l'ossigeno e sono instabili; la forma di α -talassemia con delezione di quattro alleli è solitamente fatale. La delezione di un allele è la forma più lieve di α -talassemia ed è generalmente asintomatica o presenta un'anemia lieve, che richiede trasfusioni su richiesta in condizioni particolari come la gravidanza. La delezione di 3 geni alfa causa la malattia HbH, che ha una gravità intermedia. Le α -talassemie possono anche essere dovute a mutazioni puntiformi nei geni alfa.

La talassemia beta (β) è causata da una diminuzione o dall'assenza della produzione delle catene della β -globina dovuta a mutazioni o, occasionalmente, a delezioni nel gene della β -globina. Il difetto genetico porta a una ridotta produzione di emoglobina nel midollo osseo con conseguente danno ai precursori dei globuli rossi (eritropoiesi inefficace). Le mutazioni genetiche possono causare una perdita parziale o totale della sintesi della β -globina. Esistono 2 geni della β -globina e i pazienti possono presentare mutazioni eterozigoti, omozigoti o eterozigoti composte (Riquadro 2). La β -talassemia è la forma più comune di talassemia e si divide in tre categorie in base alla zigosità della mutazione del gene β :

La β -talassemia minor, nota anche come talassemia latente o caratteristica, è causata da uno stato eterozigote in cui le catene β sono prodotte in quantità insufficiente. È una forma lieve e solitamente asintomatica.

La β -talassemia intermedia, o talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT), è associata a sintomi clinici da lievi a moderati e comprende un ampio spettro di aberrazioni genetiche. Possono essere necessarie trasfusioni in condizioni particolari, come la gravidanza o l'invecchiamento.

La β -talassemia major, o talassemia trasfusione-dipendente (TDT), (nota anche come anemia di Cooley e anemia mediterranea) è causata da una

Modulo IV: comprendere la talassemia

mutazione omozigote grave (di solito talassemia β -zero) del gene della β -globina che provoca la totale assenza delle catene β . Le manifestazioni cliniche includono anemia grave, ittero, ritardo della crescita, epatosplenomegalia e anomalie endocrine (Needs 2023).

Riquadro 1. Definizione di allele

Allele: uno qualsiasi dei due o più geni che possono presentarsi in alternativa in un determinato sito (locus) su un cromosoma. Gli alleli possono presentarsi in coppie, oppure possono esserci più alleli che influenzano l'espressione (fenotipo) di un particolare tratto. La combinazione di alleli costituisce il genotipo di un organismo. Se gli alleli accoppiati sono uguali, il genotipo è omozigote per quel tratto; se sono diversi, il genotipo dell'organismo è eterozigote.

Riquadro 2. Definizioni di eterozigote e omozigote.

Eterozigote significa che una persona ha ereditato *versioni diverse* di un marcatore genomico (ovvero la sequenza di DNA di un gene specifico) da ciascun genitore biologico.

Omozigote significa che una persona ha ereditato versioni identiche di un marcatore genomico da ciascun genitore biologico.

Gli individui affetti da β -talassemia e da una coereditarietà di α -talassemia presentano un decorso clinico relativamente lieve a causa dello squilibrio meno grave tra le catene α e β . Al contrario, gli individui affetti da β -talassemia e da tratto falciforme presentano una malattia più grave e manifestazioni dell'anemia falciforme. Esistono quindi grandi variazioni nei cambiamenti genetici che portano alla talassemia e queste alterazioni determinano variazioni nelle caratteristiche cliniche osservate negli individui affetti.

Come accennato in precedenza, in ambito clinico, la terminologia utilizzata per descrivere la talassemia è talassemia trasfusionale o talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e talassemia non trasfusionale (NTDT).

Le manifestazioni cliniche della talassemia possono variare dall'assenza di sintomi nei portatori della malattia a disturbi multisistemici potenzialmente letali nei soggetti affetti da TDT grave. Le persone affette da TDT necessitano di trasfusioni di sangue per tutta la vita e di una terapia chelante del ferro per gestire il sovraccarico di ferro trasfusionale, una grave complicanza della TDT

che può portare a disturbi della crescita, alterazioni dell'omeostasi endocrina e danni a cuore, fegato, reni e ossa. Le conseguenze del sovraccarico di ferro possono compromettere seriamente la qualità della vita di una persona e aumentare i rischi per la salute (Taher 2021; Taher 2025). Le persone affette da NTDT potrebbero non necessitare di trasfusioni regolari, ma questa situazione può cambiare più avanti nell'infanzia o nell'età adulta a causa delle complicanze della talassemia (Taher 2021).

La talassemia è una malattia ereditaria autosomica recessiva. Se uno dei genitori è portatore del tratto autosomico recessivo, i figli non mostrano sintomi. Se entrambi i genitori hanno il gene autosomico recessivo, ciascuno dei loro figli ha il 25% di probabilità (1 su 4) di

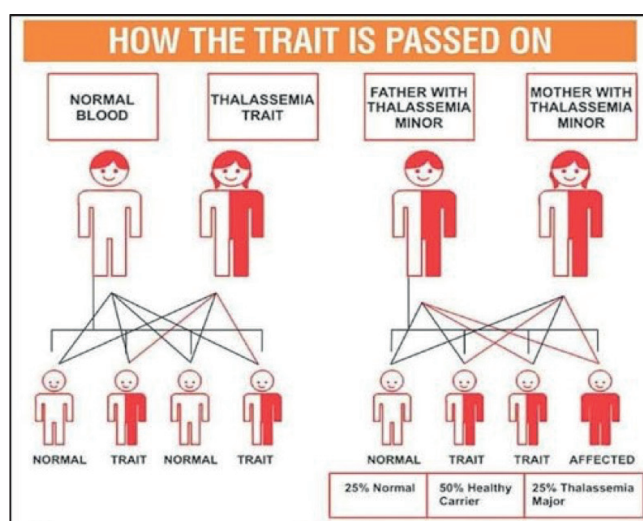


Figura 1. Eredità di una malattia autosomica recessiva. Affinché una malattia autosomica recessiva venga trasmessa, entrambi i genitori devono essere almeno eterozigoti per ciascuno di essi, in modo da trasmettere un gene affetto al proprio figlio. In questo caso, il bambino ha il 25% di probabilità di ereditare entrambi i geni affetti e quindi di manifestare la malattia. Vi è una probabilità del 50% che il figlio erediti solo un gene affetto da uno dei genitori, il che significa che il figlio diventa eterozigote (portatore), e una probabilità del 25% che il figlio non erediti alcun gene affetto da nessuno dei due genitori. In questo caso, il figlio non eredita la malattia, non è portatore del gene e non può trasmettere ulteriormente la malattia.

ereditare quel gene. (Fig. 1). Poiché la talassemia colpisce più frequentemente le persone di origine italiana, greca, mediorientale, sudasiatica e africana, l'ascendenza gioca un ruolo importante come fattore di rischio per la talassemia. Pertanto, la storia familiare di talassemia e l'ascendenza sono i due fattori di rischio per l'ereditarietà della malattia.

Screening

I programmi nazionali per la prevenzione della β -talassemia attraverso lo screening dei portatori, la consulenza e la diagnosi prenatale nelle popolazioni a rischio nei Paesi endemici esistono fin dagli anni '70. Ciò include lo screening prenatale per il rischio che un bambino possa essere gravemente affetto da talassemia. Se una donna viene identificata come potenziale portatrice di β -talassemia o di un tipo ad alto rischio di α -talassemia, si raccomanda lo screening del padre biologico. Lo screening e la diagnosi prenatali devono essere gestiti in modo sensibile alle esigenze e alle convinzioni individuali. Lo screening di routine di tutti i neonati (mediante il test del tallone) non viene eseguito specificamente per identificare i bambini affetti da talassemia, ma può rilevare la maggior parte dei casi di β -talassemia grave, consentendo un tempestivo invio a team specializzati per ulteriori valutazioni (UKTS 2023).

I programmi di prevenzione che non solo includono lo screening della popolazione e la diagnosi prenatale della talassemia, ma anche l'educazione pubblica per eliminare qualsiasi stigma associato all'individuazione dei geni della talassemia, hanno portato a una riduzione del numero di bambini nati con talassemia (Weatherall 2011). In Italia, dove la β -talassemia è endemica, sono state messe in atto politiche per ridurre l'incidenza delle emoglobinopatie con screening gratuito dei portatori e diagnostica genetica. Le misure preventive hanno portato a una riduzione del numero di bambini nati con talassemia, in particolare in Sicilia e nella regione di Ferrara, dove negli ultimi 30 anni si è registrato un calo dell'85% nell'incidenza della β -talassemia (Giambona 2015). Per avere un impatto significativo nei Paesi in cui la talassemia è diffusa, i programmi di screening dovrebbero tenere conto della cultura e delle credenze della popolazione coinvolta.

Lo screening per la talassemia può essere appropriato in altri momenti. Ad esempio, lo screening prematrimoniale, i cui risultati possono essere presi in considerazione nel processo di scelta del partner matrimoniale, o lo screening preconcezionale, che consente alle coppie di essere informate sul rischio di avere un figlio affetto dalla malattia e di fornire opzioni riproduttive alternative se entrambi sono portatori di talassemia.

Le forme più lievi di talassemia intermedia, o NTDT, possono essere diagnosticate in età avanzata, quando gli individui manifestano sintomi di anemia o quando i risultati dell'emocromo evidenziano la presenza di anemia. Il contenuto dei servizi di consulenza dovrebbe essere basato su standard internazionali e fornito da consulenti qualificati.

Presentazione clinica

Le caratteristiche cliniche della talassemia sono determinate da:

- diminuzione della produzione di emoglobina con conseguente emopoiesi inefficace
- riduzione della sopravvivenza dei globuli rossi (emolisi cronica) dovuta all'accumulo di catene globiniche in eccesso non affette che precipitano e danneggiano gli eritrociti
- espansione dei tessuti ematopoietici nel tentativo di compensare (UKTS 2023).

Nella β -talassemia, i processi clinici relativi alla malattia hanno inizio e i sintomi diventano evidenti dopo il passaggio dall'emoglobina fetale (HbF) all'emoglobina adulta (HbA), che avviene all'incirca tra i 4 e i 6 mesi di età. Il quadro clinico della talassemia non trattata varia notevolmente a seconda principalmente dell'entità dei difetti ereditari nei geni della globina interessati e delle mutazioni coereditate in altre aree della globina. Alcune delle manifestazioni cliniche della talassemia non trattata includono

- anemia progressiva che può manifestarsi con ritardo della crescita, scarso appetito, irritabilità, ittero e riduzione dell'attività nei neonati; se non trattata, può portare a insufficienza cardiopolmonare e morte entro pochi anni.
- iperplasia del midollo eritroide che causa deformità del cranio e del viso, ovvero una fronte particolarmente prominente nota come fronte sporgente
- masse di tessuto eritropoietico extramidollare con splenomegalia
- ipertensione polmonare dovuta alla deplezione di ossido nitrico e al danno endoteliale causato dall'emolisi cronica; aumento dell'assorbimento intestinale di ferro con conseguente sovraccarico di ferro anche in assenza di trasfusioni di sangue (Cappellini 2021; Taher 2021).

Le complicanze della talassemia e del suo trattamento sono frequenti e i pazienti affetti da forme moderate o gravi devono seguire attentamente i piani terapeutici, che comprendono cure di supporto con somministrazione regolare di trasfusioni di sangue e terapia chelante del ferro per il sovraccarico di ferro correlato alle trasfusioni (Taher 2025; Borgna-Pignatti 2004) [[vedere il Modulo 5](#)].

Consulenza genetica e pianificazione della gravidanza

Oltre alle anomalie nello sviluppo puberale, nella crescita e nella funzione endocrina, sia le donne che gli uomini affetti da TDT possono avere problemi legati alla fertilità. I pazienti che desiderano avere figli dovrebbero essere indirizzati a una clinica specializzata in fertilità/endocrinologia/procreazione assistita con esperienza nel trattamento di pazienti affetti da talassemia per una valutazione e per discutere le opzioni disponibili. [Per una descrizione completa della salute sessuale, compresa la salute riproduttiva nelle donne e negli uomini, si rimanda il lettore alle linee guida professionali, come quelle della Thalassemia International Foundation (Taher 2025) e quelle della UK Thalassemia Society (2023)]. La sezione seguente si concentrerà sulla consulenza genetica e sulla pianificazione pre-gravidanza.

Consulenza genetica

Spesso, i portatori di talassemia non sono consapevoli di essere portatori di mutazioni o delezioni dei geni dell'emoglobina e del rischio di concepire un figlio affetto da talassemia, a meno che non si sottopongano a test specifici. Pertanto, il test del DNA dovrebbe essere offerto a entrambi i partner (idealmente prima della gravidanza) per identificare le mutazioni precise di cui sono portatori e consentire correlazioni genotipo-fenotipo. Un bambino affetto da β -talassemia ha ricevuto due geni β -globinici mutati dai genitori, uno dal padre e uno dalla madre (Fig. 1). In questo scenario, ciascun genitore possiede uno dei due geni β -globinici (che sono sempre presenti in coppia) ed è comunemente definito "portatore" della malattia. Idealmente, lo screening dei portatori viene effettuato prima del concepimento o con le prime analisi prenatali mediante elettroforesi dell'emoglobina. Sebbene l'elettroforesi dell'Hb sia un indicatore affidabile della presenza del tratto della β -talassemia in una persona, è disponibile solo in centri specializzati. È necessaria un'attenta consulenza genetica quando un genitore è portatore del tratto talassemia minor e l'altro genitore è affetto da un'altra malattia correlata alla β -globina, come l'anemia falciforme.

Se entrambi i partner sono portatori del gene della β -talassemia, in ogni gravidanza c'è una probabilità del 25% (1:4) che il bambino erediti un gene difettoso da entrambi i genitori (Fig. 1). Le coppie a rischio dovrebbero essere indirizzate a uno specialista genetico con esperienza negli aspetti genetici delle emoglobinopatie per garantire che la coppia comprenda appieno i rischi di avere un figlio affetto.

Pianificazione pre-gravidanza per le pazienti con TDT

I progressi terapeutici che hanno portato a un miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita fanno sì che oggi le persone affette da TDT siano più propense a desiderare di avere figli e mettere su famiglia. Sebbene nei pazienti sottoposti a trasfusioni regolari e a chelazione possa verificarsi una fertilità spontanea, la maggior parte di essi è subfertile principalmente a causa dell'ipogonadismo ipogonadotropo, una conseguenza del sovraccarico di ferro dovuto a trasfusioni ripetute.

L'obiettivo dell'assistenza pre-gravidanza è valutare e ottimizzare lo stato di salute attuale della donna. Lo sviluppo puberale, la crescita e la funzione endocrina devono essere monitorati attentamente nelle ragazze affette da talassemia e, in caso di sospetti problemi o carenze, è necessario rivolgersi a uno specialista. Un monitoraggio regolare con attenzione alla salute generale può aiutare a riconoscere e gestire precocemente i problemi generali e quelli legati alla talassemia. Occorre riesaminare i farmaci per individuare quelli che richiedono un aggiustamento. Entrambi i partner dovrebbero sottoporsi a un esame completo della fertilità prima di iniziare qualsiasi trattamento di supporto alla fertilità per il concepimento. Non vi sono prove scientifiche relative all'effetto del sovraccarico di ferro sulla funzione ovarica. Ad esempio, è stato riscontrato che i marcatori della riserva ovarica erano significativamente più bassi nelle donne con TDT rispetto alle donne sane della stessa età (Talaulikar 2019) ed è possibile che il danno ossidativo cronico indotto dal ferro possa causare un invecchiamento follicolare precoce o accelerato, che può contribuire alla riduzione della fertilità e alla menopausa precoce (Taher 2025; UKTS 2023).

Misure di supporto infermieristico alla diagnosi

La diagnosi di talassemia in un neonato o in un bambino piccolo può essere una sorpresa totale, forse uno shock, per alcuni genitori. L'impatto di parole come "trattamento con trasfusioni di sangue regolari", "cronico" e "incurabile" può essere devastante per loro. È comprensibile che i genitori abbiano numerose domande e preoccupazioni. Alcuni esempi di domande frequenti dopo la diagnosi includono:

1. Quali sono le caratteristiche e le conseguenze di questa malattia?
2. Come viene trattata, compresi i farmaci e le cure?

3. La talassemia può essere curata?
4. In che modo la malattia influisce sulla vita, sulla crescita, sull'aspetto fisico e sui risultati scolastici?
5. In che modo il disturbo influisce sulle attività quotidiane, sul lavoro, sul matrimonio, sulla fertilità e sulla vita sociale?
6. Quali sono i costi del trattamento e sono generalmente coperti dall'assicurazione sanitaria?
7. Come posso comunicare la diagnosi alla famiglia e agli amici più stretti?

servizi sanitari multidisciplinari e trattamenti moderni. È consigliabile che queste persone cerchino di recarsi almeno una volta all'anno in una clinica specializzata nella talassemia per sottoporsi a una valutazione completa delle cure.

Trovare il tempo per rispondere a queste domande, ascoltare attivamente ciò che dicono i genitori e indirizzarli verso fonti affidabili di informazioni e sostegno sono azioni infermieristiche importanti durante la fase della diagnosi e della decisione terapeutica. I genitori devono sapere che sono disponibili servizi di supporto e assistenza e che l'infermiera è lì per fornire aiuto e agire in qualità di sostenitrice. Responsabilizzare i genitori attraverso l'istruzione e informazioni accurate può aiutarli ad affrontare il momento assai critico dopo la diagnosi.

Esempi di interventi infermieristici dopo la diagnosi includono

- Incoraggiare i pazienti/caregiver a condividere i propri sentimenti con gli altri, anche se questi sentimenti sono di natura negativa.
- Incoraggiare i genitori di neonati/bambini piccoli a cercare sostegno da altre persone con esperienze simili. Questo potrebbe aiutarli a sentirsi meno isolati e/o aiutarli a trovare soluzioni alle domande, ai problemi e alle emozioni che stanno vivendo

Fornire sostegno ai genitori/caregiver:

- Rassicurare i genitori e i familiari sul fatto che la talassemia è una malattia genetica, non è il risultato di qualcosa che un genitore potrebbe aver fatto.
- Aiutare e sostenere i genitori attraverso l'educazione e l'ascolto attivo delle loro domande e preoccupazioni
- Incoraggiare i genitori a dare l'esempio con atteggiamenti emotivi positivi.
- Sottolineare le opportunità piuttosto che i limiti associati alla talassemia.

Alcuni pazienti con diagnosi di talassemia potrebbero non vivere nelle vicinanze di un centro specializzato nel trattamento della talassemia in cui siano disponibili

Modulo IV: comprendere la talassemia

Riferimenti bibliografici

Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004; 89(10):1187-1193.

Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT) (4th edition). Thalassaemia International Federation, 2021.

Giambona A, Damiani G, Vinciguerra M, Jakil C, Cannata M, Cassara F, et al. Incidence of haemoglobinopathies in Sicily: the impact of screening and prenatal diagnosis. *International Journal of Clinical Practice* 2015; 69(10):1129–38.

Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull. World Health Organ* (2008) 86(6):480–7. doi: 10.2471/blt.06.036673

Musallam KIM, Lombard L, Kistler KD, et al. Epidemiology of clinically significant forms of alpha- and beta-thalassemia: a global map of evidence and gaps. *American Journal of Hematology* 2023; 98:1436-1451.

Needs T, Gonzalex-Mosquera LF, Lynch DT. Beta Thalassemia. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30285376

Origa R. β -Thalassemia. *Genetics in Medicine* 2017; 19:609-619

Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (5th edition). Thalassaemia International Federation 2025. Disponibile qui: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (5th edition – 2025) – TIF

Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Beta Thalassemias. *NEJM* 2021; 384:727-743

Talaulikar VS, Bajoria R, Ehidihamhen AJ, et al. A 10-year longitudinal study of evaluation of ovarian reserve in women with transfusion-dependent beta thalassaemia major. *European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology* 2019; 238:38-43

Tuo Y, Li Y, Ma J, et al. Global, regional, and national burden of thalassemia, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *eClinicalMedicine* (The Lancet) 2024; 72: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102619>.

United Kingdom Thalassemia Society (UKTS). Standards for the Clinical Care of Children and Adults Living with Thalassaemia in the UK. 4th Edition, 2023. Disponibile qui [Standards-for-the-Clinical-Care-of-Children-and-Adults-Living-with-Thalassaemia-in-the-UK-4th-Edition-2023.pdf](https://www.ukts.org.uk/standards-for-the-clinical-care-of-children-and-adults-living-with-thalassaemia-in-the-uk-4th-edition-2023.pdf). Accesso effettuato a maggio 2025.

Weatherall DJ. The challenge of hemoglobinopathies in resource-poor countries. *British Journal of Hematology* 2011; 156(6):736-744.

Punti riassuntivi

- Gli individui affetti da talassemia trasfusione-dipendente (TDT) necessitano di trasfusioni per tutta la vita a causa della grave anemia presente fin dall'infanzia.
- L'obiettivo delle trasfusioni di sangue dovrebbe essere quello di fornire un trattamento efficace e sicuro, riducendo al minimo l'impatto della terapia trasfusionale sulle attività quotidiane del soggetto.
- Le reazioni trasfusionali sono eventi avversi direttamente correlati alla trasfusione e possono variare da lievi a potenzialmente letali. La loro insorgenza può verificarsi durante la trasfusione o nei giorni/settimane successivi alla trasfusione.
- Il sovraccarico di ferro è una grave complicanza delle trasfusioni di sangue regolari. Se non trattato, può causare numerose complicanze correlate all'accumulo di ferro negli organi, portando a malattie epatiche e cardiache, nonché a disfunzioni delle ghiandole endocrine.
- La terapia chelante del ferro viene impiegata per rimuovere il ferro in eccesso. Questa terapia deve essere seguita regolarmente ed è associata a effetti collaterali spiacevoli che rendono difficile l'aderenza al trattamento; la mancata aderenza è una delle principali cause di morbidità e mortalità precoce.
- Avviare e mantenere un processo decisionale condiviso può essere utile per favorire l'aderenza terapeutica.
- È ora disponibile un nuovo trattamento mirato all'eritropoiesi per ridurre il carico trasfusionale nella TDT e nella talassemia non trasfusione-dipendente.

Modulo V: Strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente

Contents:

- A. Supporto trasfusionale
 - a. Valutazione pre-trasfusionale
 - b. Procedura trasfusionale
 - i. Velocità di trasfusione
 - ii. Velocità
 - iii. Volume
 - iv. Preparazione della somministrazione della trasfusione
 - c. Monitoraggio del paziente durante la somministrazione della trasfusione
 - i. Prevenzione, riconoscimento e gestione delle reazioni trasfusionali e delle complicanze
 - d. Sottoutilizzo delle trasfusioni di sangue
- B. Sovraccarico di ferro e trattamento
 - a. Monitoraggio del sovraccarico di ferro
 - b. Trattamento medico: terapia chelante
 - c. Monitoraggio e miglioramento dell'aderenza: il ruolo dell'infermiere
- C. Nuova terapia: luspatercept

Riferimenti bibliografici

Modulo V: Strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente

Strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente

Come nel caso dell'anemia falciforme (SCD), i servizi offerti alle persone affette da talassemia non sono disponibili in modo uniforme e con gli stessi standard a livello globale. Anche nei Paesi ricchi di risorse esistono disuguaglianze sanitarie che possono influire sui risultati in termini di salute (Pearce 2019). Gli operatori sanitari dei Paesi a bassa incidenza di talassemia potrebbero non avere l'esperienza clinica necessaria per curare questi pazienti, il che comporta un possibile ritardo nella diagnosi o il rischio di arrivare a una diagnosi errata.

Sebbene le persone affette da talassemia trasfusione-dipendente (TDT) necessitino di trasfusioni per tutta la vita, con un'adeguata assistenza di supporto, l'aspettativa di vita di queste persone è notevolmente migliorata dagli anni '70. L'introduzione di chelanti attivi per via orale e il crescente utilizzo della risonanza magnetica per rilevare il sovraccarico di ferro presintomatico a livello epatico e cardiaco hanno migliorato la prevenzione sia della mortalità che della morbidità (Modell 2008).

Supporto trasfusionale

L'obiettivo delle trasfusioni di sangue nella TDT dovrebbe essere quello di fornire un trattamento efficace e sicuro, riducendo al minimo l'impatto della terapia trasfusionale sulla vita quotidiana del paziente (Farmakis 2022). La decisione di avviare le trasfusioni è un tentativo di bilanciare le possibili conseguenze dell'anemia e dell'eritropoiesi inefficace con le complicanze della terapia trasfusionale cronica (ad es. il sovraccarico di ferro). A causa del potenziale insorgere di complicanze in quasi tutti gli apparati, i pazienti dovrebbero essere idealmente gestiti da un'équipe multidisciplinare composta da ematologi, epatologi, cardiologi, endocrinologi, pediatri, infermieri specializzati e servizi di supporto psicosociale (Taher 2025).

I benefici delle trasfusioni includono:

- Miglioramento del trasporto dell'ossigeno
- Controllo dell'eritropoiesi inefficace, che può causare espansione del midollo osseo, aumento del metabolismo basale, masse eritropoietiche extramidollari e deformità scheletriche del viso e del cranio.

La prevenzione dell'alloimmunizzazione dei globuli rossi è importante nella gestione delle trasfusioni nei soggetti affetti da TDT. Si raccomanda di eseguire la genotipizzazione dei globuli rossi (RBC) una volta presa la decisione di avviare trasfusioni regolari. I risultati di

questa tipizzazione determinano il rischio di sviluppare alloanticorpi e/o autoanticorpi e stabiliscono in che misura è necessario sangue compatibile con l'antigene.

Si raccomanda di avviare trasfusioni regolari se è soddisfatta una delle seguenti condizioni:

1. Emoglobina < 7 g/dl in 2 occasioni a distanza di almeno 2 settimane l'una dall'altra
 - TDT: < 7 g/dl in 2 occasioni, con o senza sintomi gravi
 - HbE β -talassemia: < 7 g/dl in 2 occasioni E uno o più sintomi gravi
2. Emoglobina \geq 7 g/dl, con uno o più sintomi gravi (Taher 2025; Lal 2021).

Una volta presa la decisione di avviare trasfusioni regolari, occorre stabilire un piano trasfusionale che determini la velocità, la frequenza e il volume della trasfusione necessari per mantenere il livello emoglobinico pre-trasfusionale desiderato (il livello al quale deve essere somministrata la trasfusione successiva). Il piano trasfusionale (frequenza, volume di sangue trasfuso, velocità di trasfusione) deve essere personalizzato in base alle esigenze individuali e

L'alloimmunizzazione è la formazione di anticorpi contro antigeni non self presenti sui globuli rossi. Può causare reazioni trasfusionali emolitiche o sierologiche ritardate.

potrebbe essere necessario modificarlo nel tempo.

Le trasfusioni regolari sono indicate anche se il livello di emoglobina è > 7 g/dl in presenza di complicanze quali:

- Problemi di crescita, ritardo della crescita o della pubertà
- Complicanze dovute a un'eccessiva eritropoiesi intramidollare, quali fratture patologiche e alterazioni facciali
- Eritropoiesi extramidollare clinicamente significativa
- Ictus
- Eventi trombotici
- Ipertensione polmonare (Lal 2021).

Idealmente, il livello target di emoglobina pre-trasfusionale è compreso tra

- 9,5 e 10,5 g/dl (da 95 a 105 g/l) per le persone affette da TDT
- 9,0 e 10,0 g/dl per le persone affette da β -talassemia HbE.

Mantenere questi livelli può essere utile per garantire una

Modulo V: Strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente

crescita normale, prevenire l'affaticamento, sopprimere la splenomegalia e l'iperattività del midollo osseo, migliorare la qualità della vita e aumentare l'aspettativa di vita (Taher 2025; Musallam 2024). Valori target di emoglobina più elevati (11-12 g/dl) possono essere indicati in caso di cardiopatie clinicamente significative, eritropoiesi extramidollare, gravidanza e prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche o di terapie cellulari (Boudreaux 2023).

Valutazione pre-trasfusionale

Prima di iniziare ogni trasfusione, è necessario tenere conto dei seguenti punti e raccomandazioni:

- Ottenere il consenso informato per la terapia trasfusionale
- Seguire le politiche istituzionali relative alla somministrazione delle trasfusioni e alla segnalazione degli eventi avversi
- Eseguire la tipizzazione antigenica del gruppo sanguigno: sistema ABO; sistema Rh e sottogruppi
- Ottenere e tenere a disposizione: emocromo completo (CBC) compreso emoglobina; indici; globuli rossi nucleati; conta piastrinica; frazionamento dell'emoglobina; tipizzazione HLA (antigene leucocitario umano)
- Selezionare nuovi anticorpi ed eseguire un test di compatibilità incrociata IAT oppure, ove consentito, eseguire un test di compatibilità incrociata elettronico
- Mappatura molecolare: cluster del gene dell'alfa-globina; cluster del gene della β -globina, se possibile
- Quantificazione del G6PD (test per verificare i livelli di glucosio-6-fosfato deidrogenasi [G6PD], una proteina che supporta la funzione dei globuli rossi).

Procedura trasfusionale

Le singole istituzioni e cliniche sono tenute a definire politiche e procedure per garantire la sicurezza delle trasfusioni di sangue, che devono essere rigorosamente rispettate al fine di prevenire complicanze. Di seguito è riportata una breve panoramica della procedura trasfusionale dei globuli rossi; si invitano i lettori a seguire le politiche specifiche della propria istituzione.

Prima della trasfusione, viene eseguito un test di compatibilità incrociata con antiglobulina indiretta (IAT) al fine di selezionare le unità compatibili. Occorre identificare nuovi anticorpi clinicamente significativi in modo da selezionare sangue privo degli antigeni corrispondenti.

Per ogni paziente è necessario conservare una documentazione completa e dettagliata relativa alla

tipizzazione antigenica, agli anticorpi eritrocitari attuali e storici e alle reazioni trasfusionali, che dovrà essere resa disponibile qualora il paziente venga sottoposto a trasfusione presso un altro centro. Se non è disponibile un sistema di registrazione centralizzato, i pazienti devono ricevere e avere a disposizione le informazioni necessarie per ridurre o prevenire una reazione trasfusionale, comprese le informazioni personalizzate sul loro stato anticorpale (ovvero gli anticorpi che potrebbero aver avuto e quelli che potrebbero aver ricevuto).

Ove disponibili, devono essere trasfusi globuli rossi concentrati privi di leucociti e, quando possibile, devono essere utilizzati globuli rossi con meno di 2 settimane di vita. Il prodotto ematico deve essere filtrato prima della trasfusione (si raccomanda vivamente la filtrazione prima dello stoccaggio). I globuli rossi lavati devono essere utilizzati per i pazienti che manifestano reazioni allergiche gravi e ricorrenti al plasma.

Velocità di trasfusione:

Il tempo necessario per completare una trasfusione in modo sicuro può variare da persona a persona. In generale, le unità di sangue (ovvero unità di globuli rossi concentrati con un volume medio di 260 ml) possono essere infuse nell'arco di 90 minuti; occorre valutare le condizioni cliniche del paziente per verificare se tale velocità sia adeguata. Velocità di trasfusione più lente possono essere indicate nei bambini e nei pazienti con insufficienza cardiaca o livelli iniziali di emoglobina molto bassi (UKTS 2023).

Frequenza:

In generale, le persone affette da β -talassemia necessitano di trasfusioni

- Ogni 3 settimane per la maggior parte dei bambini più grandi e degli adulti
- Ogni 4 settimane per i bambini più piccoli con TDT.

Sebbene un intervallo più breve tra le trasfusioni riduca la variabilità del livello di emoglobina, richiede visite più frequenti al centro trasfusionale.

Volume:

In generale, il volume di sangue trasfuso a soggetti affetti da β -talassemia major è pari a

- 4 ml/kg per ogni grammo di aumento dell'emoglobina desiderato, fino a un massimo di 20 ml/kg in una singola visita per i bambini
- 2, 3 o 4 unità di sangue per trasfusione negli adulti. Un regime comune prevede 3 unità se il livello di emoglobina pre-trasfusionale è < 10 g/dl; 2 unità se il livello di emoglobina pre-trasfusionale è ≥ 10 g/dl (Lal 2021).

Modulo V: Strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente

Monitoraggio del paziente durante la somministrazione della trasfusione

È necessario predisporre e seguire rigorosamente politiche e procedure istituzionali per la somministrazione delle trasfusioni di sangue. Come minimo, le responsabilità infermieristiche per la manipolazione e la somministrazione sicura delle infusioni di globuli rossi dovrebbero includere:

- Identificazione accurata del paziente in tutte le fasi del processo trasfusionale, controllo incrociato con le informazioni riportate sulla sacca di sangue
- Inserimento di una cannula di dimensioni adeguate secondo gli standard di cura dell'istituzione; il collegamento della cannula deve essere visibile e sicuro
- Preparazione del set per infusione di sangue per gravità o della pompa di infusione secondo le linee guida istituzionali
- Iniziare l'infusione a velocità ridotta come prescritto dall'istituto
- Misurare e registrare la temperatura basale, il polso, la frequenza respiratoria e la pressione sanguigna
- Misurare e registrare i segni vitali ogni 15 minuti all'inizio dell'infusione
- Se i segni vitali sono stabili, aumentare la velocità di infusione fino alla velocità prescritta; assicurarsi che la trasfusione sia completata entro 4 ore
- Eseguire il controllo dell'identità del paziente e del prodotto ematico in conformità con le procedure istituzionali
- Chiedere al paziente di segnalare eventuali eventi avversi, tra cui brividi, eruzioni cutanee, vampate di calore, respiro affannoso, dolore alle estremità o alla zona lombare
- Continuare a valutare e monitorare il paziente per 4-6 ore dopo la trasfusione (Oxford University Hospitals 2012).

Prevenzione, riconoscimento e trattamento delle reazioni trasfusionali e delle complicanze

Le reazioni trasfusionali sono eventi avversi direttamente correlati alla trasfusione di emoderivati e possono variare da lievi a potenzialmente letali. Le reazioni possono manifestarsi durante la trasfusione o nei giorni o nelle settimane successivi alla trasfusione. Le reazioni allergiche sono solitamente dovute alle proteine plasmatiche e possono variare da lievi (orticaria, prurito e arrossamento) a gravi (difficoltà respiratoria, broncospasmo, ipotensione o altri sintomi di anafilassi) (Suddock 2023). Alcune reazioni lievi possono risolversi

senza trattamento, ma quelle gravi possono richiedere interventi di emergenza (Tabella 1). Le reazioni ritardate dovute all'alloimmunizzazione si verificano solitamente da 5 a 14 giorni dopo la trasfusione e sono caratterizzate da un calo inaspettato dell'emoglobina (almeno 2 g/dl), reticolocitosi, emoglobinuria, malessere e ittero. Queste reazioni possono essere dovute a un alloanticorpo non rilevabile al momento della trasfusione o allo sviluppo di un nuovo anticorpo.

Il rischio di reazioni trasfusionali reali e potenziali sottolinea l'importanza di adottare misure volte a garantire che il paziente riceva il prodotto ematico destinato a lui, avviando e mantenendo una storia trasfusionale completa per ciascun paziente, informando i pazienti sul loro gruppo sanguigno e sullo stato antigenico e rendendoli consapevoli dei segni/sintomi delle reazioni trasfusionali.

Sottoutilizzo delle trasfusioni di sangue

Se i valori target dell'emoglobina non vengono mantenuti costanti, possono verificarsi esiti negativi, quali anemia sintomatica e aumento dell'eritropoiesi inefficace con eritropoiesi extramidollare. La trasfusione di globuli rossi può sostenere il normale aspetto fisico, la crescita e l'attività nei bambini attraverso l'inversione dell'anemia e dell'iperplasia midollare (Piomelli 1985). Allo stesso modo, trasfusioni regolari possono aiutare gli adulti a raggiungere un funzionamento normale nella loro vita personale e professionale (Sobota 2011).

Sovraccarico di ferro e trattamento

Il sovraccarico di ferro ha diverse cause nelle persone affette da talassemia. Il corpo risponde all'anemia aumentando l'assorbimento di ferro dall'intestino. Questa situazione è aggravata dal ferro rilasciato attraverso la degradazione dei globuli rossi nel sangue trasfuso. Il ferro in eccesso proveniente dalle trasfusioni viene immagazzinato nel fegato. Quando le riserve epatiche superano costantemente i 7 mg/g/dw, il ferro inizia ad accumularsi nelle ghiandole endocrine causando ipogonadismo ipogonadotropo, ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, insufficienza surrenalica e insufficienza dell'ormone della crescita. Se il ferro nel fegato supera i 15 mg/g/dw, c'è un alto rischio di deposito di ferro nel cuore che può portare allo sviluppo di insufficienza cardiaca se la terapia chelante non viene intensificata (Taher 2021; Toumba 2007; Belhoul 2013). Pertanto, la diagnosi, il monitoraggio e il trattamento efficace del sovraccarico di ferro sono fondamentali per le persone affette da TDT come mezzo per regolare e personalizzare il programma di chelazione del ferro.

Il sovraccarico di ferro si verifica anche nella NTD, sebbene in misura molto minore. Questi pazienti possono richiedere una chelazione meno frequente o possono

Modulo V: Strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente

Tabella 1. Reazioni trasfusionali e relativi interventi infermieristici

Reazione trasfusionale	Causa	Insorgenza	Manifestazioni	Prevenzione	Intervento
Reazione allergica lieve/moderata	Ipersensibilità a una proteina estranea presente nel prodotto del donatore	Durante la trasfusione, fino a 24 ore dopo la trasfusione	Prurito eritematoso, prurito locale, orticaria, broncospasmo	Somministrare antistaminici prima dell'infusione in caso di precedenti reazioni allergiche	Interrompere la trasfusione, avvisare il medico. Somministrare antistaminici, monitorare l'insorgenza di nuovi sintomi o la loro progressione. Valutare i segni vitali ogni 15 minuti
Anafilattico	Allergia del ricevente all'antigene del donatore (il più delle volte IgA)	Entro 5-15 minuti dalla trasfusione	Come sopra, ma più grave con nausea/vomito, dispnea, tosse, respiro sibilante, ipotensione, perdita di coscienza. Può causare arresto cardiaco	In caso di anamnesi nota di reazioni allergiche, utilizzare globuli rossi privi di leucociti	Interrompere la trasfusione, avvisare il medico. Somministrare epinefrina, antistaminici e corticosteroidi. Monitorare frequentemente i segni vitali fino alla stabilizzazione.
Febbrile, non emolitico	Rilascio di citochine dai leucociti o dalle piastrine del donatore	30 minuti dopo l'inizio dell'infusione fino a 6 ore dopo l'infusione	Aumento della temperatura > 1 grado sopra il valore di riferimento; vampate di calore, brividi, dolori muscolari, mal di testa. Possono verificarsi tachicardia, tachipnea, ipotensione.	In caso di anamnesi nota di reazioni allergiche, utilizzare globuli rossi privi di leucociti	Interrompere la trasfusione, avvisare il medico. Somministrare antipiretici. Monitorare la temperatura ogni 4 ore
Emolitico acuto	L'incompatibilità ABO e Rh provoca la distruzione dei globuli rossi	Entro 15 minuti dalla trasfusione	Dolore al fianco, al torace, alla parte bassa della schiena; aumento della frequenza cardiaca, brividi, aumento della temperatura; mal di testa, dispnea, broncospasmo, ansia, ipotensione, dolore nel sito di inserimento	Considerata una condizione acquisita in ospedale prevenibile mediante un'attenta analisi dei pazienti e verifica dei prodotti ematici.	Interrompere la trasfusione, rimuovere il prodotto ematico e il tubo, mantenere l'accesso con soluzione fisiologica allo 0,9%. Avvisare il medico, monitorare i segni vitali ogni 15 minuti. Prelevare campioni di sangue e urina, inviarli al laboratorio.
Settico	Contaminazione dei prodotti ematici con microrganismi batterici	Durante la trasfusione, fino a 2 ore dopo l'infusione	Febbre alta, arrossamento cutaneo, ipotensione, mal di schiena, crampi addominali, nausea/vomito, diarrea	Completare la trasfusione entro 4 ore per evitare la proliferazione batterica.	Interrompere la trasfusione, rimuovere il prodotto ematico e il tubo, mantenere l'accesso con soluzione fisiologica allo 0,9%. Informare il medico, monitorare i segni vitali, eseguire emocolture, somministrare fluidi, somministrare antimicrobici.
Sovraccarico circolatorio correlato alla trasfusione	Il volume della trasfusione provoca un sovraccarico di volume a causa di una velocità di somministrazione eccessivamente rapida.	In qualsiasi momento durante la trasfusione, entro 1-2 ore dopo la trasfusione	Dispnea, tachicardia, ipertensione, distensione delle vene giugulari, cefalea	Seguire la velocità di infusione prescritta. Prestare attenzione quando si somministra sangue agli anziani e agli adulti con disturbi cardiaci e renali	Ridurre la velocità o interrompere l'infusione, avvisare il medico. Monitorare/gestire i sintomi del paziente, sollevare la testata del letto, somministrare un diuretico.
Lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione	Gli anticorpi presenti nel sangue del donatore reagiscono con gli antigeni del ricevente causando edema polmonare	Entro 6-72 ore dai prodotti ricchi di plasma	Cianosi, dispnea, febbre, ipossiemia, ipotensione, edema polmonare non correlato al cuore	Valutare i pazienti prima dell'infusione per individuare eventuali fattori di rischio quali infezioni, infiammazioni e interventi chirurgici recenti.	Interrompere la trasfusione, avvisare il medico. Somministrare un trattamento per sostenere la pressione arteriosa, somministrare O ₂ .

BP, pressione arteriosa; h, ore; N/V, nausea/vomito; NS, soluzione fisiologica; RBC, globuli rossi; SOB, respiro affannoso; VS, segni vitali
Adattato da: Suddock 2023; Open RN 2023

Modulo V: Strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente

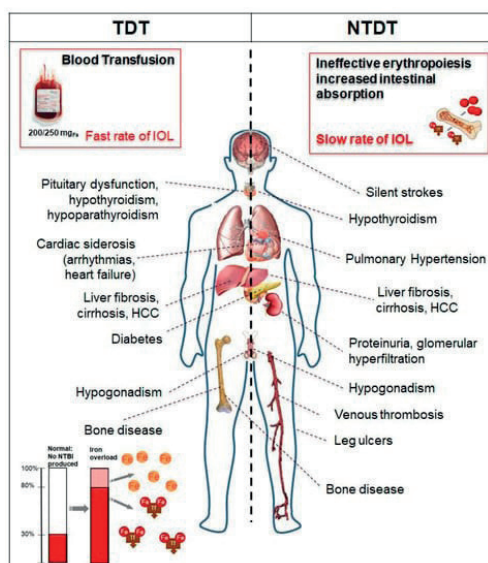


Figura 1. Complicanze del sovraccarico di ferro nella talassemia trasfusione-dipendente e non trasfusione-dipendente. HCC, carcinoma epatocellulare; IOL, sovraccarico di ferro; NTDT, talassemia non trasfusione-dipendente. Adattato da: Pinto 2020

iniziare la chelazione più tardi rispetto ai pazienti con TDT, ad esempio non appena i livelli di ferritina sono superiori a 800 o la quantità di globuli rossi trasfusi è superiore a 10 unità di globuli rossi.

Nei bambini e nei giovani adulti, il sovraccarico di ferro provoca danni all'ipofisi, causando ipogonadismo, ritardo della crescita e della pubertà. Altre manifestazioni includono complicanze endocrine, come diabete mellito, ipotiroidismo e ipoparatiroidismo. I bambini sottoposti a terapia trasfusionale senza chelazione del

ferro manifestano infine sintomi di sovraccarico di ferro nella prima adolescenza, a partire dalla mancanza di maturazione puberale. Se non trattato, il sovraccarico di ferro può causare gravi complicanze, tra cui insufficienza organica (ad es. del cuore, delle ghiandole endocrine e del fegato) e morte, ed è la principale causa di cattiva salute nelle persone affette da TDT, anche in quelle con forme più lievi della malattia (Fig. 1).

Monitoraggio del sovraccarico di ferro

Il monitoraggio del sovraccarico di ferro è importante per individuare le complicanze esistenti e quantificare il rischio di complicanze future, prevenendone così lo sviluppo (Taher 2025; UKTS 2023).

La ferritina sierica è strettamente correlata al carico totale di ferro nell'organismo e viene quindi utilizzata per diagnosticare e monitorare i livelli di ferro nel corpo (Tabella 2). Le misurazioni vengono effettuate almeno ogni 3 mesi e il valore target è compreso tra 500 e 1000 µg/L. Misurare l'andamento dei livelli di ferritina sierica è un indicatore più affidabile per adeguare la terapia rispetto al solo valore singolo (Farmakis 2022).

Le concentrazioni di ferro nel tessuto miocardico aumentano con la gravità del carico di ferro nel fegato e con la durata dei livelli elevati di ferro. Livelli elevati di ferro nel cuore possono derivare da episodi brevi ma frequenti di mancata assunzione di chelanti o da uno squilibrio tra la velocità di trasfusione e la chelazione del ferro. Nella talassemia, la risonanza magnetica (RM) fa parte delle cure standard per diagnosticare e monitorare le concentrazioni di ferro negli organi, in particolare nel fegato e nel cuore. La RM è una tecnica non invasiva che consente di calcolare la concentrazione media di ferro in un ampio volume di tessuto epatico ed è adatta per valutazioni sequenziali. Si raccomanda di eseguire un esame RM su base regolare (almeno ogni 14-16 mesi), con una frequenza che dipende dalla gravità del carico di ferro, dall'intensità della chelazione e dalla concordanza con la terapia chelante del ferro (Taher 2025).

Trattamento medico: terapia chelante

Si raccomanda di iniziare la terapia chelante quando la ferritina sierica raggiunge i 1000 µg/L in almeno 2 misurazioni, dopo 10-12 trasfusioni o dopo un significativo accumulo di ferro nel fegato (UKTS 2023). Il sovraccarico di ferro viene generalmente diagnosticato in fase avanzata nei pazienti affetti da NTDT, poiché l'accumulo di ferro è molto più lento e il monitoraggio avviene con minore frequenza (Eleftheriou 2021). La rimozione del ferro immagazzinato è lenta e inefficiente perché solo una piccola parte del ferro presente nell'organismo è disponibile per la chelazione. Una volta che il ferro si è depositato in alcuni tessuti, il danno è spesso irreversibile.

Tabella 2. Monitoraggio della ferritina sierica nel sovraccarico di ferro

Vantaggi	Svantaggi	Utilità dei risultati
Facile ed economico da eseguire. Utile per regolare il dosaggio al diminuire dei livelli di ferro.	Stima indiretta del carico di ferro. Deve essere eseguito in un laboratorio con conoscenza del processo di diluizione del campione di sangue per fornire risultati accurati. Il rapporto con il carico di ferro varia a seconda del chelante.	Valori ridotti indicano una diminuzione del ferro nell'organismo. Valori elevati indicano un aumento del carico di ferro, ma possono anche indicare infiammazione o danni ai tessuti. Un monitoraggio a lungo termine può identificare il rischio di complicanze legate al sovraccarico di ferro.

Modulo V: Strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente

La prevenzione è quindi preferibile al trattamento.

La terapia chelante deve essere avviata prima che vengano raggiunti livelli citotossici di ferro.

Attualmente vengono utilizzati tre agenti per il trattamento del sovraccarico di ferro: deferossamina (nota anche come desferriossamina) (DFO), deferiprone (DFP) e deferasirox (DFX). Questi agenti hanno la funzione di:

- legare il ferro ed espellere il complesso ferro-chelato a una velocità pari o superiore al tasso di accumulo del ferro
- ridurre il danno tissutale mediato dai radicali liberi durante il processo.

L'obiettivo è personalizzare la terapia chelante del ferro, che potrebbe comportare la combinazione di due agenti con profili farmacologici diversi, come deferossamina (DFO) + deferiprone (DFP), una soluzione ampiamente utilizzata nei pazienti con grave sovraccarico di ferro, specialmente quando il carico cardiaco di ferro è molto elevato. (Borgna Pignatti 2014). È stato dimostrato che DFP + deferasirox (DFX) riduce la ferritina sierica e la concentrazione di ferro nel fegato senza significative tossicità del trattamento (Origà 2022). Le dosi degli agenti richiedono adeguamenti alle mutevoli circostanze, ovvero un dosaggio personalizzato in base alle esigenze attuali del paziente, che vengono identificate attraverso

un attento monitoraggio del ferro corporeo e della sua distribuzione.

Il monitoraggio è importante per evitare:

- Una chelazione insufficiente con aumento della tossicità da ferro
- Un eccesso di chelazione con conseguente aumento della tossicità del chelante (**Tabella 3**).

Quando i livelli di ferro nel fegato aumentano fino a raggiungere valori anomali, può rendersi necessario intensificare il trattamento chelante. È necessario intensificare le cure di emergenza quando vi sono segni evidenti di scompenso cardiaco o vi è un alto rischio che ciò si verifichi (Taher 2025; UKTS 2023). A questo punto, è fondamentale valutare l'aderenza del paziente al regime chelante, poiché una mancata aderenza completa o parziale potrebbe essere la causa dell'inefficacia della terapia chelante. I farmaci per via orale possono essere somministrati una volta che il bambino ha superato i 2 anni di età.

Monitoraggio e miglioramento dell'aderenza: il ruolo dell'infermiere

I pazienti affetti da TDT devono sottoporsi a una terapia chelante del ferro, che richiede un'adesione permanente per prevenire lo sviluppo di danni agli organi terminali (Eziefula 2022). Il principale ostacolo al raggiungimento degli

Tabella 3. Agenti chelanti

Agente	Via di somministrazione	Dose/durata	Effetti avversi noti	Caution/Notes
Deferossamina (DFO)	s.c. oder i. v.	SQ: 30-60 mg/kg/d IV: oltre 8-12 ore, 5-6 volte alla settimana	Dolore o reazioni cutanee nel sito di iniezione; effetti sulle ossa (danni alle cartilagini di accrescimento delle ossa lunghe, in particolare della colonna vertebrale nei bambini in fase di crescita); tossicità retinica; perdita dell'udito; carenza di zinco; l'aderenza terapeutica rappresenta una sfida importante	Tossicità retinica, uditiva e della crescita ossea più probabile se i livelli di ferro immagazzinato sono bassi; si consiglia un attento monitoraggio. L'acido ascorbico (vitamina C) può migliorare la mobilizzazione del ferro e aumentare l'efficacia del DFO.
Deferiprone (DFP)	Orale	75 mg/kg/giorno, massimo 100 mg/kg/giorno assunti 3 volte al giorno oppure 4 volte al giorno	Disturbi gastrointestinali; malattie articolari; aumento degli enzimi epatici; neutropenia; agranulocitosi; carenza di zinco; aumento dell'appetito	La neutropenia può essere letale
Deferasirox (DFX)	Orale	14 mg/kg/giorno aumentati a 28 mg/kg/giorno se necessario, da assumere una volta al giorno	Eruzioni cutanee; gastroenterite; aumento degli enzimi epatici; riduzione della funzionalità renale; carenza di zinco	Monitorare la funzionalità renale ed epatica; la somministrazione una volta al giorno favorisce l'aderenza al trattamento

i. v.: intravenös; s. c.: subkutan
Entnommen von: Khandros 2019

Modulo V: Strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente

Riquadro 1. Fattori che influiscono sull'aderenza

- Fattori relativi al paziente: conoscenza del paziente, formazione del paziente/caregiver, fattori psicologici, atteggiamenti, convinzioni, percezione della gravità della malattia, aspettative terapeutiche, intolleranza al trattamento
- Fattori correlati alla terapia: frequenza del dosaggio, complessità del regime terapeutico, tempo di preparazione
- Fattori modificabili: problemi psicologici sottostanti (depressione, convinzioni e supposizioni negative)
- Altri fattori: rapporto paziente/operatore sanitario, comunicazione positiva ed efficace

obiettivi terapeutici desiderati rimane l'aderenza al regime di chelazione prescritto (Origa 2013). Come prevedibile, i pazienti che non aderiscono alla terapia sono più soggetti a un peggioramento delle loro condizioni mediche, a complicanze e a tassi più elevati di morbidità e mortalità. Una revisione sistematica ha dimostrato che l'aderenza alla terapia chelante del ferro varia notevolmente (range: 42,0%-99,97%) (Locke 2022). L'aderenza ai chelanti orali, come il deferiprone (DFP) e il deferasirox (DFX), rispetto alla deferoxamina sottocutanea (DFO) è generalmente più elevata, mentre l'aderenza è spesso inferiore negli

adolescenti rispetto ad altre fasce d'età.

L'assunzione di agenti chelanti può avere un impatto sulla qualità della vita e comportare bassi livelli di soddisfazione personale a causa delle esigenze intensive e degli effetti collaterali fastidiosi della terapia. La mancata aderenza può essere sia intenzionale che involontaria;

La mancata aderenza intenzionale è influenzata da una comunicazione inadeguata, dagli effetti collaterali del farmaco o del trattamento, dalle preferenze o convinzioni personali e dal disaccordo sulla necessità del trattamento. La mancata aderenza involontaria è influenzata da fattori che generalmente sfuggono al controllo del paziente, quali dimenticanza o difficoltà di comprensione delle istruzioni (Fortin 2018) (Riquadro 1).

Il monitoraggio della chelazione, che va di pari passo con il monitoraggio dell'aderenza, è spesso delegato a infermieri specializzati. Tuttavia, convincere i pazienti ad assumere i farmaci prescritti può essere difficile. Interventi quali la promozione dell'autogestione, il cambiamento dei comportamenti relativi alla salute, l'educazione sui farmaci, lo sviluppo di strategie per fornire promemoria quotidiani e il coinvolgimento di altri membri dell'équipe

Tabella 5. Strategie per migliorare l'aderenza terapeutica

Azione	Intervento
Valutazione	Esplorare con il paziente/caregiver le loro percezioni riguardo all'importanza, all'efficacia e alla necessità della chelazione e di altri farmaci
Istruzione	Fornire informazioni sulla chelazione e sugli altri farmaci prescritti, sui loro effetti collaterali, sul loro meccanismo d'azione e sulle conseguenze della mancata aderenza alla terapia; fornire istruzioni chiare, sia verbali che scritte, su come assumere i farmaci; esplorare modalità di somministrazione dei farmaci adeguate allo stato di salute generale e allo stile di vita del paziente; valutare la comprensione delle informazioni fornite da parte del paziente/caregiver.
Sostegno psicologico/psicosociale	Accertarsi che i pazienti/caregiver siano coinvolti nel processo decisionale Collaborare con i pazienti per individuare gruppi di sostegno e di confronto o contatti sociali che potrebbero essere utili Riconoscere e affrontare i problemi di salute mentale facilitando l'accesso a interventi psicologici e/o trattamenti
Farmaci	Individuare e correggere eventuali problemi relativi ai farmaci, quali il dosaggio e la programmazione delle somministrazioni; individuare eventuali problemi finanziari che potrebbero interferire con l'assunzione di farmaci/agenti chelanti. Per quanto possibile, fornire strategie incentrate sul paziente per facilitare le preferenze personali o ridurre gli effetti collaterali Esplorare con il team sanitario le possibilità di semplificare il regime terapeutico se questo rappresenta un problema per il paziente/caregiver
Interventi infermieristici	Riconoscere e adottare provvedimenti per le complicanze legate alla malattia e alla trasfusione al fine di migliorare la tolleranza e l'accettazione. Integrare e collaborare con altri membri dell'équipe multidisciplinare per sostenere gli interventi di aderenza terapeutica. Adottare un approccio privo di pregiudizi quando si forniscono informazioni/si prendono atto dei problemi e delle circostanze segnalati dal paziente che influiscono sull'aderenza alla terapia; il piano di chelazione deve essere personalizzato in base alla situazione specifica del paziente; nelle interazioni con il paziente/la famiglia è necessario dimostrare sostegno ed empatia. Offrire al paziente l'opportunità di partecipare al processo decisionale relativo alla terapia chelante.
Entnommen von: Fortin 2018; Wang 2025	

Modulo V: Strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente

multidisciplinare sanitario possono essere efficaci, ma per esserlo devono essere adattati alla situazione individuale del paziente (Tabella 5).

Il monitoraggio della chelazione è un processo continuo perché valuta sia la sicurezza che l'efficacia del trattamento. Si raccomanda di eseguire il monitoraggio delle complicanze e dell'efficacia ogni 3 mesi (UKTS 2023). Tuttavia, il monitoraggio non dovrebbe limitarsi alle sole visite cliniche ed è consigliabile che gli operatori sanitari siano costantemente all'erta per individuare eventuali complicanze legate al sovraccarico di ferro e sospettare problemi di aderenza al trattamento qualora si verificassero. È necessario adeguare il dosaggio in caso di diminuzione della conta dei neutrofili o di alterazioni della funzionalità epatica o renale.

Luspatercept: un nuovo trattamento per la β -talassemia

Luspatercept, un agente di maturazione eritroide, agisce mirando e bloccando in modo specifico le molecole che impediscono la maturazione dei globuli rossi, consentendo loro di maturare correttamente, aumentando così il numero di globuli rossi nel plasma e riducendo il carico trasfusionale nella TDT (Cappellini 2021). Nel 2020 ha ricevuto l'approvazione da parte dell'EMA e della FDA per l'uso in pazienti affetti da TDT.

Gli eventi avversi transitori quali dolore osseo, artralgia, vertigini, ipertensione e iperuricemia erano gestibili, come riportato negli studi clinici (Cappellini 2020). Sono in corso studi clinici reali e a lungo termine.

Modulo V: Strategie terapeutiche per la talassemia trasfusione-dipendente

Riferimenti bibliografici

Belhoul KM, Bakir ML, Kadhim AM, Dewedar HE, Eldin MS, Alkhaja FA. Prevalence of iron overload complications among patients with b-thalassemia major treated at Dubai Thalassemia Centre. *Ann Saudi Med.* 2013;33(1):18–21. doi:10.5144/0256-4947.2013.18.

Cappellini MD, Taher AT. The use of luspatercept for thalassemia in adults. *Blood Advances* 2021; 5:326-333.

Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al; BELIEVE Investigators. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent b-thalassemia. *N Engl J Med.* 2020; 382:1219-1231.

Eleftheriou A, Angastiniotis M. Global thalassaemia review 2021. Thalassaemia International Federation's Perspective. Disponibile qui: Global Thalassaemia Review 2021 – TIF. Accesso effettuato a maggio 2025.

Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia. *Hemasphere* 2022; 6(8):e732.

Fortin PM, Fisher SA, Madgwick KV, Trivella M, Hopewell S, Doree C, Estcourt LJ. Interventions for improving adherence to iron chelation therapy in people with sickle cell disease or thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 5:CD012349.

Khandros E, Kwiatkowski JL. Beta thalassemia: monitoring and new treatment approaches. *Hematol Oncol Clin North America* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.01.003>

Lal A, Wong T, Keel S, et al. The transfusion management of beta thalassemia in the United States. *Transfusion* 2021; 61:3027-3039.

Locke M, Reddy PS, Badawy SM. Adherence to Iron Chelation Therapy among Adults with Thalassemia: A Systematic Review. *Hemoglobin.* 2022; 46(4):201-213. doi: 10.1080/03630269.2022.2072320.

Modell B, Khan M, Darlison M, et al. Improved survival of thalassemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2008; 10:42.

Musallam KIM, Lombard L, Kistler KD, et al. Epidemiology of clinically significant forms of alpha- and beta-thalassemia: a global map of evidence and gaps. *American Journal of Hematology* 2023; 98:1436-1451.

Open Resources for Nursing (Open RN); Ernstmeyer K, Christman E, editors. *Nursing Advanced Skills*. Eau Claire (WI): Chippewa Valley Technical College; 2023. Chapter 3 Administer Blood Products. Disponibile qui: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594497/>.

Origa R, Cinus M, Pilia MP, et al. Safety and efficacy of the new combination iron chelation regimens in patients with transfusion-dependent thalassemia and severe iron overload. *J Clin Med* 2022; 11(7):2010.

Origa R, Danjou F, Cossa S, et al. Impact of heart magnetic resonance imaging on chelation choices, compliance with treatment and risk of heart disease in patients with thalassemia major. *Br J Haematol* 2013; 163:400-403

Oxford University Hospitals. National Health Service. Blood Transfusion Policy, version 4.0, June 2012

Pearce A, Dundas R, Whitehead M, et al. Pathways to inequities in child health. *Arch Dis Child* 2019; 104:998-1003.

Piomelli S, Hart D, Graziano J, et al. Current strategies in the management of Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1985; 445: 256–67.

Pinto VM, Forni GL. Management of iron overload in beta-thalassemia patients: clinical practice update based on case series. *Int J Molecular Sci* 2020; 21(22):8771

Sobota A, Yamashita R, Xu Y, Trachtenberg F, et al. Quality of life in thalassemia: a comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 92–5.381:509-519.

Suddock JT, Crookston KP. Transfusion Reactions. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Disponibile qui: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482202/>. Accesso effettuato a settembre 2024

Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent -Thalassaemia (5th edition). Thalassaemia International Federation 2025. Disponibile qui: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent -Thalassaemia (5th edition – 2025) – TIF

Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Beta Thalassemias. *NEJM* 2021; 384:727-743

Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatric Endocrinol Rev.* 2007; 5(2):642–648.

United Kingdom Thalassaemia Society (UKTS). Standards for the Clinical Care of Children and Adults Living with Thalassaemia in the UK. 4th Edition, 2023. Disponibile qui: Standards-for-the-Clinical-Care-of-Children-and-Adults-Living-with-Thalassaemia-in-the-UK-4th-Edition-2023.pdf. Accesso effettuato a maggio 2025.

Wang LE, Muttar S, Badawy SM. The challenges of iron chelation therapy in thalassemia: how do we overcome them? *Expert Rev Hematol* 2025;18(5):351-357.

Punti riassuntivi

- Sebbene il trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore compatibile rappresenti un trattamento curativo per l'anemia falciforme e la talassemia trasfusione-dipendente, specialmente nei bambini, qualsiasi beneficio deve essere valutato rispetto ai possibili rischi e alle difficoltà della procedura.
- I danni causati dal trapianto di cellule staminali ematopoietiche sono aggravati dalle patologie sottostanti comuni all'anemia falciforme (SCD) e alla talassemia trasfusione-dipendente (TDT).
- Mentre nell'anemia falciforme complicanze quali il dolore cronico o l'infarto cerebrale silente possono continuare a colpire il paziente dopo il trapianto, nella talassemia complicanze quali il sovraccarico di ferro possono essere gestite più facilmente, portando talvolta al recupero degli organi danneggiati.
- I risultati ottenuti finora con le tecnologie di terapia genica applicate alla SCD e alla TDT sono incoraggianti; il prezzo elevato e l'accesso limitato a questi trattamenti rappresentano un ostacolo per la maggior parte dei pazienti che potrebbero trarne beneficio.

Contents:

- A. Trapianto di cellule staminali ematopoietiche
 - a. Procedura di trapianto
 - b. Trapianto di cellule staminali ematopoietiche nell'anemia falciforme
 - c. Trapianto di cellule staminali ematopoietiche nella talassemia trasfusione-dipendente
- B. Terapie geniche per le emoglobinopatie
 - a. Tipi e tecniche
 - b. Procedure e precauzioni
 - c. Effetti collaterali e rischi
 - d. Prospettive future
- C. Processo decisionale condiviso

Riferimenti bibliografici

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Esistono due tipi di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT): allogenico e autologo. Il trapianto allogenico di cellule staminali prevede l'uso di cellule staminali donate da una persona imparentata o meno con il paziente. Nel trapianto autologo di cellule staminali, vengono utilizzate le cellule staminali del paziente stesso. Queste vengono raccolte o prelevate in anticipo e congelate. Le cellule staminali del paziente o di un donatore vengono reinfuse nel paziente dopo la somministrazione di alte dosi di chemioterapia, con o senza radioterapia. Il trattamento di condizionamento provoca un indebolimento del sistema immunitario per prevenire il rigetto delle cellule del donatore. Le cellule infuse si spostano nel midollo osseo dove crescono e producono nuove cellule ematiche. L'HSCT allogenico è più spesso utilizzato nelle emoglobinopatie.

L'HSCT da donatore familiare compatibile è l'unica modalità di trattamento comprovata in grado di stabilire un'emopoiesi normale a lungo termine, evitando la necessità di agenti farmaceutici o trasfusioni e chelazione, rispettivamente nella SCD e nella TDT (Cappelli 2024). Pertanto, per quelle persone e famiglie che ritengono accettabili i possibili rischi e benefici, che hanno un donatore compatibile e sono alla ricerca di una cura definitiva, l'HSCT è ora considerato lo standard terapeutico. Inoltre, considerando i miglioramenti nella terapia di supporto, nei regimi di condizionamento al trapianto e nelle strategie per prevenire il rigetto del trapianto e la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), l'HSCT allogenico è un'opzione terapeutica sempre più praticabile. Gli studi sulla qualità della vita (QoL) hanno dimostrato grandi miglioramenti, soprattutto nei settori del ruolo, del dolore e del funzionamento sociale nei pazienti sottoposti a trapianto per TDT (La Nasa 2013). Naturalmente, qualsiasi beneficio dell'HSCT deve essere valutato rispetto ai possibili rischi e alle difficoltà delle procedure. Le principali limitazioni dell'HSCT includono:

- La durata e l'intensità del trattamento (ad es. ricovero ospedaliero, frequenti visite cliniche per il monitoraggio dell'immunosoppressione, impossibilità di frequentare la scuola/lavorare durante il periodo di immunodeficienza).
- Il rischio di mortalità correlata al trapianto
- Effetti a lungo termine del trapianto causati dai regimi di condizionamento (ad es. infertilità) e dalla GvHD cronica (Kanter 2021).

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche nell'anemia falciforme

L'uso dell'HSCT continua ad evolversi come trattamento curativo per la SCD, con nuovi regimi di condizionamento, fonti alternative di donatori e metodi di raccolta delle cellule, nonché strategie per la prevenzione della GvHD (Kanter 2021). È il trattamento di prima scelta quando è disponibile un donatore compatibile tra i fratelli; i risultati dei trapianti che utilizzano donatori compatibili mostrano una sopravvivenza complessiva del 92,9% (Gluckman 2017). L'obiettivo ottimale dell'HSCT è sostituire il midollo osseo del paziente con cellule staminali del donatore prima che si verifichino disfunzioni organiche gravi e danni irreversibili (Cappelli 2024).

La procedura è potenzialmente curativa nei pazienti con SCD, ma è associata a rischi di mortalità, con la maggior parte dei decessi che si verificano entro 2 anni dal trapianto (St Martin 2022). Nonostante l'attecchimento stabile dell'impianto del donatore, il dolore cronico persiste in coloro che ne erano significativamente affetti prima del trapianto, e non è noto se il danno agli organi sia reversibile grazie al trapianto (Taher 2025). L'attenzione è ora rivolta al miglioramento dei risultati ottenuti con donatori di cellule staminali non imparentati, poiché gli esiti con donatori parzialmente incompatibili sono stati incoraggianti.

L'HSCT nella SCD viene utilizzato per correggere l'anomalia fisiopatologica sostituendo l'HbS anomala con l'HbA più funzionale. In altre parole, le nuove cellule staminali ematopoietiche vengono utilizzate come veicolo per fornire emoglobina sana ed eliminare così la falciformazione degli eritrociti e gli effetti secondari di questo processo patologico (Al-Khabori 2015). L'American Hematology Society (ASH) ha pubblicato delle linee guida per l'uso dell'HSCT nella SCD, che prendono in considerazione quando ricorrere all'HSCT in base ai valori e alle preferenze del paziente e della famiglia, nonché ai danni reali e potenziali (Kanter 2021). È noto che l'HSCT non è disponibile o fattibile a livello globale e che nella letteratura scientifica esistono poche prove a sostegno del suo uso diffuso in questa popolazione.

Prima di decidere di avviare l'HSCT, è necessario considerare il rischio di danni associati al trapianto, soprattutto quando esistono terapie mirate approvate (ad es., idrossiurea e L-glutamina) e nuove terapie potenzialmente curative (ad es. la terapia genica) in fase di sviluppo.

Effetti collaterali e rischi

Gli effetti collaterali e i rischi del trapianto allogenico di cellule staminali sono simili a quelli osservati in altre malattie, ma sono resi più complessi da fattori specifici della SCD. La tossicità dei regimi di condizionamento, ad esempio, può essere più intensa a causa di una

compromissione della funzione fisiologica degli organi vitali. Anche la reattività immunitaria del ricevente del trapianto è influenzata dai regimi trasfusionali cronici, che possono causare alloimmunizzazione HLA e RBC e alterazioni nel microambiente del midollo osseo.

Il rischio principale associato all'HSCT è la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), che aumenta con l'età al momento del trapianto indipendentemente dalla fonte delle cellule staminali trapiantate (Gluckman 2017; Walters 2000). Ad eccezione delle forme gravi di SCD, i trattamenti modificanti la malattia esistenti e in fase di sviluppo offrono ai pazienti una sopravvivenza a lungo termine con una morbidità tollerabile e una qualità della vita accettabile. In quest'ottica, gli effetti collaterali dell'HSCT devono essere bilanciati con l'esperienza individuale del paziente con SCD e il decorso previsto della malattia; ciò è particolarmente vero quando si considerano gli effetti collaterali a lungo termine, come il rischio di sindrome mielodisplastica e neoplasie secondarie a seguito di condizionamento mieloablativo (Lawal 2022).

Regimi di condizionamento

La condizione mieloablativa è raccomandata per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore identico in bambini e adulti affetti da anemia falciforme (Tabella 1). Il regime terapeutico storicamente raccomandato è

busulfan + ciclofosfamide o fludarabina + ATG (globulina antitimocita) (Cappelli 2024).

Attualmente, il regime terapeutico raccomandato prevede l'uso combinato di fludarabina, treosulfan e tiotepa, poiché questa combinazione è meglio tollerata, presenta una minore tossicità endoteliale e un minore passaggio

attraverso la barriera emato-encefalica e preserva meglio la fertilità (Faraci 2019). I regimi di condizionamento devono essere personalizzati per preservare la fertilità nei bambini e ridurre la tossicità negli adulti.

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche nella talassemia dipendente dal trapianto

L'HSCT sostituisce l'eritropoiesi malata e inefficace con un processo eritropoietico allogenico ed efficace. Tuttavia, l'HSCT sostituisce l'intero sistema emopoietico e non solo il processo difettoso. Nuovi regimi di condizionamento, una migliore prevenzione della GvHD, una profilassi più efficace contro le infezioni e significativi miglioramenti nella cura dei pazienti sottoposti a HSCT hanno portato a un sostanziale miglioramento dei risultati nei pazienti con TDT (Angelucci 2017). Infatti, la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche con TDT è simile a quella dei pazienti trattati in modo convenzionale e la stragrande maggioranza dei sopravvissuti a lungo termine al trapianto di cellule staminali ematopoietiche è guarita dalla talassemia (Caocci 2017).

È ormai chiaro che i risultati ottenuti nei bambini sottoposti a trapianto da donatori non imparentati completamente compatibili sono ora paragonabili a quelli ottenuti nei bambini sottoposti a trapianto da donatori imparentati compatibili. Sebbene non sia noto il momento ottimale per il trapianto nei bambini, le prove scientifiche supportano l'esecuzione della procedura in pazienti di età inferiore ai 14 anni per ottenere i migliori risultati (Baronciani 2016). Risultati favorevoli si osservano nei pazienti con basso carico di ferro all'inizio della procedura (UKTS 2023). I risultati di un ampio studio condotto su pazienti con età media di 7 anni hanno mostrato una sopravvivenza globale del 91% e una sopravvivenza libera da talassemia dell'83% (Baronciani 2016). Secondo i dati reali, sembrano essere stati ottenuti risultati favorevoli nei pazienti sottoposti a trapianto fino a 12 anni di età (Baronciani 2024) e in tutti i pazienti sottoposti a trapianto presso un centro designato con esperienza nell'HSCT (Yesilipek 2022).

Effetti collaterali e rischi

Uno dei principali ostacoli al successo dell'HSCT nei bambini con TDT è il numero limitato di donatori compatibili HLA all'interno delle famiglie. Oltre il 60% dei pazienti non ha un fratello donatore compatibile. Tuttavia, le tecniche aggiornate di tipizzazione molecolare ad alta risoluzione consentono di identificare donatori non imparentati compatibili, con esiti simili a quelli ottenuti con donatori imparentati compatibili.

L'esperienza con l'HSCT negli adulti è limitata. L'incidenza di tossicità d'organo dovuta al sovraccarico di ferro è diminuita grazie ai nuovi agenti chelanti, un progresso che potrebbe influenzare positivamente gli esiti futuri nei pazienti adulti. Tuttavia, per ridurre il rischio è importante

Tabella 1. Regimi di condizionamento comunemente utilizzati nei pazienti pediatrici affetti da anemia falciforme	
Zweck	Schema
Mieloablativa	<ul style="list-style-type: none">• Busulfan > 7,2 mg/kg IV• Busulfan > 300 mg/m² IV• Melfalan > 150 mg/m²• Tiotepa > 10 mg/kg• Treosulfan > 30.000 mg/m²
Intensità ridotta e non mieloablativa	<ul style="list-style-type: none">• TBI singolo o frazionato• Ciclofosfamide +/- ATG +/- fludarabina• Busulfan ≤ 7,2 mg/kg IV o ≤ 9,0 mg/kg PO• Busulfan ≤ 300 mg/m² IV o ≤ 375 mg/m² PO• Melfalan ≤ 150 mg/m² +/- fludarabina• Treosulfan ≤ 30 g/m² +/- fludarabina• Tiotepa ≤ 150 mg/kg
ATG: Anti-Thymozytenglobulin; p.o.: oral; i.v.: intravenös Entnommen von: Limerick 2022	

Module VI: Nuove strategie terapeutiche per la SCD e la TDT

condurre studi accurati sul ferro utilizzando l'analisi RM per valutare il carico di ferro e la funzionalità epatica e cardiaca, nonché studi sulla funzione endocrina per verificare anche i danni correlati al ferro prima del trapianto.

Regimi di condizionamento

Il busulfan mieloablattivo + ciclofosfamide era il regime di condizionamento standard per l'HSCT per la TDT. Tuttavia, questo regime è associato a tossicità epatica e cardiaca. I regimi mieloablattivi attualmente utilizzati includono

busulfan + fludarabina o

fludarabina + treosulfano.

L'ATG ha un effetto favorevole sull'attecchimento e viene quindi spesso aggiunto a questi due regimi terapeutici.

Follow-up post-trapianto

È importante effettuare un follow-up regolare e completo dopo il trapianto. Nel corso del primo anno, il monitoraggio dei parametri ematologici e di attecchimento, delle complicanze infettive e dei segni/sintomi indicativi di GvHD è essenziale per identificare complicanze imminenti. Il follow-up a lungo termine dovrebbe concentrarsi sul monitoraggio dell'insorgenza di problemi correlati alla malattia (Tabella 2).

Nella talassemia può essere possibile gestire più facilmente dopo il trapianto complicanze quali sovraccarico di ferro, epatite cronica, funzione cardiaca e deficit endocrini, che talvolta portano al recupero degli organi danneggiati. Il sovraccarico di ferro può persistere dopo il trapianto, causando un danno progressivo agli organi e un'insufficienza organica potenzialmente letale, in particolare se associato ad altre morbidità (Angelucci 2002). Il ferro in eccesso deve essere eliminato dal sistema sanguigno mediante flebotomia o rimosso sistematicamente mediante terapia chelante.

Tabella 2. Raccomandazioni selezionate per il follow-up dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) per anemia falciforme e talassemia trasfusione-dipendente

Sistema organico	SCD o TDT
Funzioni immunitarie	Monitorare a 6 mesi, 1 anno, poi ogni 6 mesi fino alla guarigione; includere titoli anticorpali specifici post-vaccinazione; continuare la profilassi con PCN; somministrazione di vaccinazioni; profilassi delle infezioni, se necessario, per le infezioni batteriche e fungine.
Sovraccarico di ferro	Monitorare il carico di ferro con ferritina sierica e saturazione della transferrina; in caso di valori anomali, iniziare la deplezione del ferro; evitare deferassirox e inibitori della calcineurina a causa del rischio di nefrotossicità.
Cuore	Considerare la risonanza magnetica cardiaca per monitorare il carico di ferro; considerare il profilo lipidico; monitorare la pressione arteriosa
Fegato	Valutare la funzionalità epatica ogni mese durante il primo anno; prendere in considerazione la biopsia epatica nei pazienti con fibrosi pre-trapianto o epatite B; rivolgersi a un gastroenterologo/specialista in malattie infettive per una possibile terapia antivirale.
Diabete mellito	Monitorare la glicemia a digiuno e il test di tolleranza al glucosio (GTT) in caso di sovraccarico di ferro significativo o dopo l'interruzione della terapia steroidea, se indicato
Crescita	Valutare altezza, peso e indice di massa corporea (BMI) a 6 mesi e successivamente ogni anno; valutare i livelli ormonali per la bassa statura e l'età ossea; indirizzare i pazienti con ritardo della crescita a un endocrinologo per discutere la possibilità di una terapia sostitutiva con ormone della crescita.
Gonadi	Monitorare la progressione di Tanner, gli ormoni gonadici e i livelli di gonadotropina in base all'età; considerare il testosterone totale e libero e altri indici ormonali; indirizzare i pazienti con ritardo puberale, bassi livelli di testosterone o amenorrea primaria/secondaria a un endocrinologo.
GvHD cronica	Valutare mensilmente durante il trattamento immunosoppressivo
Qualità della vita	Valutare la qualità della vita in modo adeguato all'età dopo un anno e secondo necessità (ad es. istruzione, vita sociale, attività, occupazione, capacità di guadagno, indipendenza)
Altro	Considerare la possibilità di monitorare i ricoveri ospedalieri prima, durante e dopo il recupero dall'HSCT; effettuare screening per neoplasie maligne; eseguire una valutazione nutrizionale se indicato.

BMI, indice di massa corporea; BP, pressione arteriosa; HSCT, trapianto di cellule staminali ematopoietiche; LFT, test di funzionalità epatica; PCN, penicillina; QoL, qualità della vita
Adattato da: Shenoy 2018

Terapie geniche per le emoglobinopatie

Tipi e tecniche

Le terapie geniche, o sostituzione della beta globina, sono le opzioni terapeutiche più recenti per i soggetti affetti da SCD e TDT e possono rappresentare un'alternativa all'HSCT nei pazienti che non hanno un donatore compatibile. Nella SCD, queste nuove terapie inducono la sostituzione dell'HbS con emoglobina non falciforme. Nella TDT, la terapia genica mira a ripristinare la produzione di beta-globina durante l'eritropoiesi (tramite l'aggiunta di geni) o a riattivare la produzione di globina fetale (tramite tecniche di editing genetico).

La terapia genica agisce alterando il codice genetico delle cellule per ripristinare le funzioni delle proteine fondamentali. Le istruzioni per la produzione delle proteine sono contenute nel codice genetico e le varianti (o mutazioni) di questo codice possono influire sulla produzione o sulla funzione delle proteine che possono essere fondamentali per le funzioni corporee, nel caso delle emoglobinopatie, la produzione di emoglobina normale nei globuli rossi. Correggendo o compensando i cambiamenti genetici che causano la malattia, la terapia genica può ripristinare o riparare il ruolo delle proteine essenziali.

Nelle emoglobinopatie vengono utilizzati due approcci alla terapia genica.

- La terapia di aggiunta genica introduce nuovo materiale genetico nelle cellule che fornisce istruzioni affinché la cellula produca una maggiore quantità della proteina specifica necessaria. Vettori, come il lentivirus, vengono utilizzati per trasportare il gene funzionante nel nucleo della cellula dove è conservato il DNA. Questo gene si trova ora nel nucleo cellulare e dovrebbe diventare permanente. Alcune terapie sono progettate affinché il nuovo gene si inserisca nel principale deposito di DNA, mentre in altri modelli rimane accanto al principale deposito di DNA. Il vettore virale viene quindi trasportato direttamente nel corpo (terapia in vivo) o nelle cellule (terapia ex vivo) per trasportare il materiale genetico terapeutico nel nucleo della cellula. Le terapie con vettori virali in vivo sono spesso limitate a una somministrazione unica a causa della risposta immunitaria innata al virus che spesso impedisce la somministrazione ripetuta (American Society of Gene and Cell Therapy 2024).
- L'editing genetico corregge parti di DNA modificando o eliminando le informazioni all'interno del gene interessato. Il materiale genetico viene inviato per modificare o cambiare direttamente frammenti di DNA già presenti all'interno di una cellula per

correggere la proteina prodotta da quel DNA. L'editing genetico si avvale di una tecnologia altamente precisa per apportare questo tipo di modifiche. Ad esempio, un sistema CRISPR-Cas9 composto da un RNA guida complementare alla sequenza di DNA genomico bersaglio e da una nucleasi Cas9. Nelle emoglobinopatie, i regolatori della sintesi dell'HbF come BCL11A sono il bersaglio dell'azione di CRISPR-Cas9, con conseguente aumento dell'espressione dell'HbF e riduzione dell'Hb patologica come l'HbF nella SCD o correzione dello squilibrio α/β -globina verso α/γ -globina nella TDT.

Diverse terapie geniche hanno ricevuto l'approvazione della FDA e dell'EMA e sono attualmente in uso come trattamenti per la SCD e/o la TDT.

Exagamglogene autotemcel (Casgevy®): approvata in diversi Paesi per il trattamento della SCD in pazienti con episodi vaso-occlusivi ricorrenti di età pari o superiore a 12 anni e per il trattamento della TDT in pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Casgevy è una terapia genica cellulare monouso basata sulla tecnologia CRISPR/Cas9.

Lovotibeglogene autotemcel (Lyfgenia®): approvata in diversi Paesi per il trattamento della SCD in pazienti di età pari o superiore a 4 anni con una storia di eventi vaso-occlusivi. Lyfgenia è una terapia genica basata sulle cellule. Utilizza un vettore lentivirale come veicolo di somministrazione genica per la modificazione genetica.

Betibeglogene autotemcel (Zentego®): approvata in diversi Paesi per il trattamento della TDT in pazienti di età pari o superiore a 12 anni.

Procedure e precauzioni

Le terapie geniche, come altri trattamenti, sono associate a eventi avversi. Per la procedura è necessario un numero elevato di cellule CD34+. L'invecchiamento rappresenta un'ulteriore sfida per ottenere un numero sufficiente di cellule staminali per la produzione di farmaci per la terapia genica (De Franceschi 2025). La procedura di raccolta delle cellule staminali, la somministrazione di agenti condizionanti e l'infusione delle cellule modificate devono essere prese in considerazione nella selezione dei pazienti per la procedura (Tabella 3).

È fondamentale che le cellule staminali geneticamente modificate siano somministrate in una struttura sanitaria adeguatamente preparata per formulare, somministrare e monitorare questa terapia. Ad esempio, gli operatori sanitari della struttura devono essere istruiti per monitorare adeguatamente i pazienti per gli effetti collaterali, devono essere disponibili servizi di laboratorio e farmaceutici appositamente formati e il personale di

Module VI: Nuove strategie terapeutiche per la SCD e la TDT

emergenza deve trovarsi all'interno o nelle vicinanze della struttura (De Franceschi 2025).

La procedura per la raccolta, la modifica e la somministrazione della terapia genica è illustrata nella **Figura 1**.

Tabella 3. Preparazione prima dell'infusione per la terapia genica	
Prodotto	Precauzioni
Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)	Interrompere la somministrazione degli agenti modificanti la malattia (idrossiurea, crizanlizumab, voxelotor) 8 settimane prima dell'inizio previsto della mobilizzazione e del condizionamento. Interrompere la terapia chelante del ferro almeno 7 giorni prima del condizionamento mieloablativo.
Lovotibeglogene autotemcel (Lyfgenia®)	Interrompere la somministrazione di idrossiurea almeno 2 mesi prima della mobilizzazione e fino al completamento di tutti i cicli di aferesi, interrompere la somministrazione di idrossiurea 2 giorni prima dell'inizio del condizionamento. Interrompere i chelanti del ferro almeno 7 giorni prima dell'inizio della mobilizzazione o del condizionamento. Per la ripresa dei chelanti del ferro è necessario seguire le istruzioni specifiche del produttore.
Betibeglogene autotemcel (Zenteglo®)	Interrompere la chelazione del ferro almeno 7 giorni prima del condizionamento mieloablativo. Somministrare una profilassi per la malattia veno-occlusiva epatica (raccomandato).

Effetti collaterali e rischi noti del trattamento

Le terapie geniche utilizzate nella SCD e nella TDT sono note per avere effetti collaterali o reazioni che si verificano durante o subito dopo la somministrazione, ed effetti collaterali che possono manifestarsi settimane o mesi dopo (**Tabella 4**).

Tutti gli effetti collaterali e i rischi a medio e lungo termine della terapia genica sono attualmente sconosciuti. Tuttavia, poiché l'editing genetico apporta modifiche direttamente al DNA, esistono rischi specifici che potrebbero alterare gli effetti desiderati della terapia, quali:

- Modifiche genetiche indesiderate: durante la modifica di una sequenza di DNA, possono verificarsi modifiche genetiche indesiderate o riarrangiamenti cromosomici, specialmente se vengono effettuate più modifiche contemporaneamente.
- Eventi di modifica fuori bersaglio: a seconda delle sequenze guida, esiste il rischio di modificare posizioni del DNA che non sono il sito bersaglio desiderato.

Analogamente all'HSCT, la terapia genica richiede un regime di condizionamento che comporta rischi di

infertilità e neoplasie secondarie, in particolare quando si utilizzano regimi mieloablativi. Gli effetti collaterali a breve termine segnalati della terapia genica in entrambe le malattie sono correlati principalmente al pretrattamento con busulfan utilizzato per la mieloablazione, come la

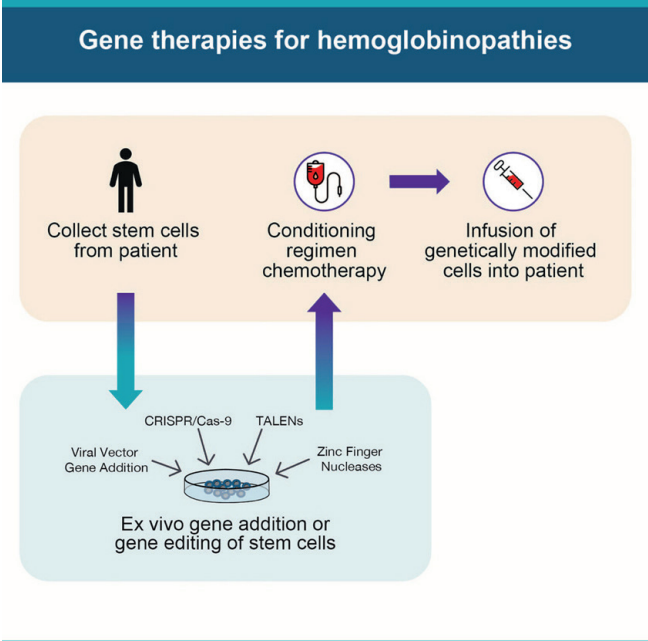


Figura 1. Terapie geniche per le emoglobinopatie. Prima della raccolta delle cellule staminali, il paziente viene trattato con fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) per mobilizzare le cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico. Successivamente, le cellule staminali vengono raccolte dal paziente. Le cellule staminali raccolte vengono sottoposte a editing genetico o aggiunta genica (attualmente sono in uso 4 tecniche). Prima della reinfusione delle cellule staminali modificate, il paziente riceve un trattamento di mielosoppressione moderato e non ablativo per migliorare la proliferazione delle cellule staminali modificate. Adattato da: Locatelli 2024.

neutropenia febbrile, e non al prodotto di terapia cellulare (ovvero exa-cel [Casgevy]), sulla base di una revisione sistematica degli studi clinici (Ahmed 2025).

Tutte e tre le terapie geniche comportano il rischio di non ottenere l'attecchimento dei neutrofili e un tempo prolungato per l'attecchimento delle piastrine.

Lyfgenia ha ricevuto un'avvertenza in riquadro relativa al rischio di neoplasie ematologiche che si verificano in alcuni pazienti. Per questo motivo, il produttore consiglia di seguire i pazienti ed eseguire emocromi completi a 6 e 12 mesi e, se necessario, anche più spesso.

Prospettive future

Uno svantaggio dominante delle terapie geniche è il loro prezzo: circa 1,6 milioni di euro (1,8 milioni di dollari) per un ciclo di trattamento. Il costo elevato della terapia genica può essere oneroso per i pazienti e gli operatori sanitari nazionali che cercano opzioni terapeutiche alternative. Altri svantaggi sono il tempo necessario per la produzione della terapia genica, poiché viene generata dalle cellule del paziente stesso, e il fatto che i pazienti debbano ricevere il trattamento in cliniche specializzate.

Poiché il numero di partecipanti alle sperimentazioni cliniche è ancora esiguo, è troppo presto per avere prove conclusive dell'efficacia e della sicurezza di questi nuovi trattamenti e per comprendere meglio quali effetti collaterali a lungo termine potrebbero verificarsi, se ve ne sono. Si può tuttavia ipotizzare che, in particolare, l'editing genetico CRISPR sia promettente per il trattamento efficace e possibilmente curativo della SCD e della TDT. Altre questioni da affrontare includono l'ulteriore ricerca e l'approfondimento delle questioni etiche associate, la fornitura di un accesso più ampio e meno costoso a questa terapia e la necessità di strutture specializzate.

Processo decisionale condiviso

Sia l'HSCT che i trattamenti innovativi, come la terapia genica, rappresentano una speranza per una vita normale, ma sono associati a rischi noti e sconosciuti. I pazienti e i loro caregiver (principalmente i genitori) potrebbero desiderare una vita "normale" che includa una buona qualità della vita e prospettive favorevoli per il futuro quando valutano il trattamento di supporto standard rispetto all'HSCT o a un trattamento innovativo per la talassemia (Mekelenkamp 2024). Il processo decisionale è reso più difficile dai rischi e dalle incertezze del trattamento rispetto all'impatto dell'emoglobinopatia da trattare.

Il processo decisionale condiviso è un processo collaborativo che coinvolge una persona/paziente e il suo team sanitario che lavorano insieme per raggiungere una decisione congiunta sulla cura (NICE 2021). Il processo decisionale condiviso è stato descritto come composto da 4 fasi:

Il processo decisionale condiviso è un aspetto importante dell'assistenza sanitaria incentrata sul paziente. Gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nell'aiutare i pazienti/caregiver a orientarsi e comprendere le decisioni chiave che potrebbero dover affrontare. La loro vasta base di conoscenze ed esperienza clinica, unita al loro stretto rapporto con i pazienti e le famiglie, aiuta gli infermieri a fornire informazioni sulle preferenze terapeutiche e sui valori per supportare il processo decisionale.

Tabella 4. Terapie geniche per SCF e TDT e loro effetti collaterali segnalati		
Prodotto	Effetti collaterali (immediati)	Effetti collaterali (fino a 6 mesi)
Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)	Reazioni di ipersensibilità	Diminuzione dei livelli piastrinici e dei globuli bianchi, mucosite, neutropenia febbrile, nausea, dolore muscoloscheletrico, dolore addominale, vomito, cefalea, prurito
Lovotibeglogene autotemcel (Lyfgenia®)	Pressione arteriosa ipersensibile, vampate di calore	Stomatite; diminuzione dei livelli piastrinici e dei globuli bianchi, neutropenia febbrile, anemia Neoplasia ematologica secondaria
Betibeglogene autotemcel (Zenteglo®)	Reazioni di ipersensibilità; aumento della frequenza cardiaca, dolore addominale	Diminuzione dei livelli piastrinici e dei globuli bianchi; mucosite, neutropenia febbrile; vomito, febbre, alopecia, epistassi, dolore addominale; dolore muscoloscheletrico, diarrea, eruzione cutanea, costipazione, diminuzione dell'appetito, prurito
Fonti: Foglietto illustrativo - LYFGENIA; Foglietto illustrativo - CASGEVY; Foglietto illustrativo - ZYNTEGLO		

Module VI: Nuove strategie terapeutiche per la SCD e la TDT

Riquadro 1. Fasi del processo decisionale condiviso

Fase	Come ottimizzare
1. Fornire spiegazioni sulla scelta	Informare il paziente che è necessario prendere una decisione e che l'opinione del paziente/caregiver è importante
2. Informare i pazienti/caregiver sulle opzioni disponibili	Spiegare i pro e i contro o i rischi e i benefici delle opzioni terapeutiche
3. Esplorare con il paziente/caregiver le sue preferenze	Individuare insieme al paziente/caregiver le sue preferenze e supportarlo nel processo decisionale
4. Prendere una decisione	Discussione sulla decisione, se procedere con o ritardare il trattamento.
Adattato da: Stiggelbout 2015	

Riferimenti bibliografici

Ahmed R, Alghamadi WN, Alharbi RF, et al. CRISPR/Cas 9 system as a promising therapy in thalassemia and sickle cell disease: a systematic review of clinical trials. *Molecular* 2025; <https://doi.org/10.1007/s12033-025-01368-x>.

Al-Khabori M, Al Ghafri F, AlKindi S, et al. Safety of stem cell mobilization in donors with sickle cell trait. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50:310311.

American Society of Gene and Cell Therapy. 2024. Disponibile qui: Different Approaches | ASGCT - American Society of Gene & Cell Therapy |. Accesso effettuato a giugno 2025.

Angelucci E, Pilo F, Coates TD. Transplantation in thalassemia: revisiting the Pesaro risk factors 25 years later. *American Journal of Hematology* 2017; 92:411-413.

Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100:17-21.

Baronciani D, de la Fuente J, Galimard JE, et al. Age is a crucial determinant of GFRS with incidence of severe chronic GVHD reducing over time in haemopoietic cell transplantation for transfusion dependent thalassemia: Real world data from 2010-2021. An analysis of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Working Party. *Blood* 2024; 144:2136

Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51:536-541.

Caocci G, Orofino MG, Vacca A, et al. Long-term survival of beta thalassemia major patients treated with hematopoietic stem cello transplantation compared with survival with conventional treatment. *American Journal of Hematology* 2017; 92:1303-1310

Cappelli B, Gluckman E, Corbacioglu S, et al. Hemoglobinopathies (sickle cell disease and thalassemia). In: *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Sureda A, Corbacioglu, Greco R, et al (ed). 2024. Disponibile qui: *The EBMT Handbook - NCBI Bookshelf*. Accesso effettuato a giugno 2025

De Franceschi L, Locatelli F, Rees D, et al. Selecting patients with sickle cell disease for gene addition or gene editing-based therapeutic approaches: Report on behalf of a joint EHA Specialized Working Group and EBMT Hemoglobinopathies Working Party consensus conference. *HemaSphere* 2025;9:e70089

Faraci M, Dionesch T, Labopin M, et al. Gonadal function after busulfan compared with treosulfan in children and adolescents undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:1786-91.

Gluckman EB, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2017; 129:1548-1556.

Kanter J, Falcon C. Gene therapy for sickle cell disease: where we are now? *Hematology American Society Hematology Education Program* 2021; (1):174-180. doi: 10.1182/hematology.2021000250.

La Nasa G, Caocci G, Efficace F, et al. Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Blood* 2013; 122:2262-2267

Lawal RA, Walters MC, Fitzhugh CD. Allogeneic transplant and gene therapy: evolving toward a cure. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022; 36:1313-1335

Limerick E, Abraham A. Across the myeloablative spectrum: hematopoietic cell transplant conditioning regimens for pediatric patients with sickle cell disease. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11:3856.

Locatelli F, Cavazzana M, Frangoul H, et al. Autologous gene therapy for hemoglobinopathies: from bench to patient's bedside. *Molecular Therapy* 2024; 32:1202-1218.

Mekelenkamp H, de Vries M, Saalmink I, et al. Hoping for a normal life: decision-making on hematopoietic stem cell transplantation by patients with a hemoglobinopathy and their caregivers. *Pediatric Blood Cancer* 2024; 71:e30808.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Shared decision making 2021. Disponibile qui: *Shared decision making*. Accesso effettuato a settembre 2025.

Shenoy S, Gaziev J, Angelucci E, et al. Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation (HCT) for hemoglobinopathy: Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018; 24:1313-1321.

Stiggelbout AM, Pieterse AH, De Haes JC. Shared decision making: concepts, evidence, and practice. *Patient Education Couns* 2015; 98:1172-1179.

St Martin A, Hebert KM, Serret-Larmande A, et al. Long-term survival after hematopoietic cell transplant for sickle cell disease compared to the United States population. *Transplant Cell Therapy* 2022; 28:325.e1-325.e7.

Module VI: Nuove strategie terapeutiche per la SCD e la TDT

Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (5th edition). Thalassaemia International Federation 2025. Disponibile qui: [Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent \$\beta\$ -Thalassaemia \(5th edition – 2025\) – TIF](#)

United Kingdom Thalassaemia Society. Standards of the Clinical Care of Children and Adults living with Thalassaemia in the United Kingdom, 4th Edition. 2023. Disponibile qui: [Standards-for-the-Clinical-Care-of-Children-and-Adults-Living-with-Thalassaemia-in-the-UK-4th-Edition-2023.pdf](#)

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; 15:1918-1924

Yesilipek MA, Uygun V, Kupesiz A, et al. Thalassaemia-free and graft-versus-host-free survival: outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for thalassaemia major, Turkish experience. Bone Marrow Transplant 2022; 57:760-767

Punti riassuntivi:

- Gli individui affetti da SCD soffrono di episodi ricorrenti ma imprevedibili di dolore acuto debilitante che, nel tempo, si evolve in dolore cronico quotidiano.
- Oltre al dolore, le complicanze della SCD sono numerose, possono interessare quasi tutti gli apparati e possono essere di natura acuta o cronica.
- I bambini e gli adulti affetti da SCD sono esposti a un rischio maggiore di incidenti cerebrovascolari rispetto alla popolazione sana.
- Le complicanze cardiache sono comuni nei pazienti con TDT e richiedono un approccio multidisciplinare per identificarle e gestirle tempestivamente.
- Le complicanze epatiche nella TDT possono essere esacerbate da infezioni virali come l'HCV, che potrebbero diventare un fattore di rischio per lo sviluppo di carcinoma epatocellulare.

Contents:

- A. Anemia falciforme: complicanze comuni e loro trattamento
 - a. Gravi complicanze di salute
 - i. Dolore
 - 1. Dolore acuto
 - 2. Dolore cronico
 - ii. Sindrome toracica acuta
 - iii. Ictus
 - iv. Infezione
 - v. Necrosi avascolare
 - vi. Priapismo
 - vii. Malattia renale correlata all'anemia falciforme e insufficienza organica
 - b. Altre complicanze legate alla salute
 - i. Anemia
 - ii. Problemi riproduttivi
 - iii. Psicosociale
- B. Talassemia trasfusione-dipendente: complicanze comuni e loro trattamento
 - a. Gravi complicanze di salute
 - i. Metabolico
 - ii. Disturbi endocrini e della crescita
 - iii. Ipogonadismo
 - iv. Disturbi del metabolismo del glucosio
 - v. Cardiovascular
 - vi. Malattie epatiche/del fegato e carcinoma epatocellulare
 - vii. Malattia ossea
 - viii. Dolore osseo
 - ix. Complicanze dentali
 - b. Altre complicanze legate alla salute

Riferimenti bibliografici

Anemia falciforme: complicanze comuni e loro trattamento

Nell'anemia falciforme (SCD), i globuli rossi falciformi e densi osservati sono più rigidi dei globuli rossi normali. Questa rigidità può causarne il blocco nei piccoli vasi sanguigni insieme ai neutrofili, scatenando episodi acuti dolorosi (Tanabe 2019). Gli episodi dolorosi possono essere ulteriormente complicati da alterazioni locali degli organi che generano una condizione clinica nota come crisi vaso-occlusiva (VOC). La circolazione lenta, gli alti livelli di estrazione di ossigeno e il basso pH sono il risultato di alterazioni negli organi e nei sistemi colpiti dalla SCD. La natura ricorrente e imprevedibile delle VOC correlate all'anemia falciforme significa che la SCD è una malattia monogenica con effetti su più organi (Fig. 1). Pertanto, la gestione della SCD richiede attenzione alla sua complessa fisiopatologia e ai suoi effetti sulle comorbidità mediche generali.

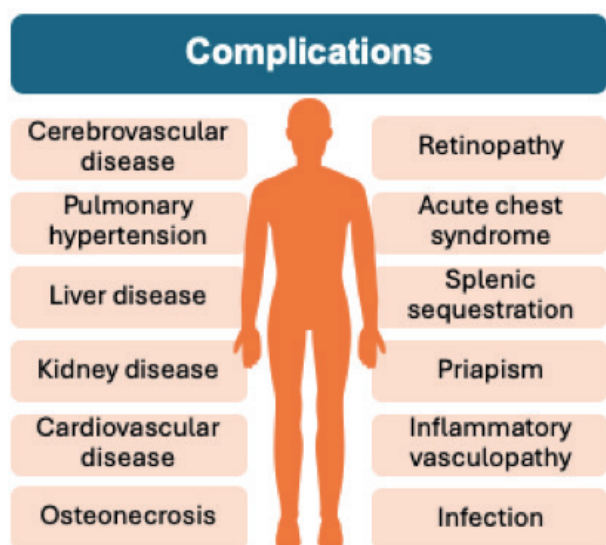


Figura 1. Diagramma schematico che riassume le complicanze organiche acute e croniche correlate all'anemia falciforme. (Figura per gentile concessione di L. De Franceschi)

I problemi comuni associati alla fisiopatologia della SCD sono progressivi nel corso della vita (Fig. 2). Poiché la maggior parte delle persone affette da SCD che vivono nei Paesi sviluppati oggi sopravvivono fino all'età adulta, l'attuale sfida nella gestione della malattia è il trattamento e la prevenzione delle malattie degli organi terminali (Liem 2019). Nell'infanzia e nell'adolescenza, la maggior parte delle complicanze si manifesta in episodi

acuti ricorrenti. La crescita e la pubertà sono ritardate a causa dell'aumento del fabbisogno metabolico secondario all'anemia emolitica in corso. Successivamente, nell'età adulta, sono evidenti i danni agli organi e le complicanze acute. Episodi di dolore acuto, sindrome toracica acuta e ictus ischemico possono verificarsi in qualsiasi fase del ciclo di vita.

L'attuale trattamento delle complicanze si basa spesso sull'esperienza clinica e sul parere di esperti, il che evidenzia la necessità di una ricerca prospettica per generare prove di alta qualità (Piel 2023). Sebbene un trattamento tempestivo e appropriato delle complicanze sia importante, la prevenzione di questi eventi è un obiettivo altrettanto importante. I risultati dello studio indicano che le persone affette da emoglobinopatie seguite in centri con specialisti sembrano avere un tasso di sopravvivenza maggiore rispetto a quelle seguite da non specialisti (Forni 2023), sottolineando il valore dell'assistenza specialistica per questi pazienti.

Come menzionato nel [Modulo 2](#), la gravità della SCD è variabile. Tuttavia, anche gli individui con forme più lievi di SCD, come l'HbSC e l'HbS+ β -talassemia, comunemente sperimentano eventi dolorosi acuti e complicanze gravi, tra cui la sindrome toracica acuta (ACS), l'infarto cerebrale silente, la necrosi avascolare (AVN), il priapismo e l'insufficienza renale nel corso della vita (Fig. 1).

I professionisti sanitari devono affrontare due sfide nella gestione dei pazienti affetti da SCD. Il primo è la mancanza di linee guida basate su prove scientifiche a causa della scarsità di dati provenienti da studi clinici randomizzati su larga scala che coinvolgono pazienti affetti da SCD, probabilmente dovuta alla discriminazione nei confronti delle persone affette da SCD all'interno dei sistemi sanitari e della società in generale. La seconda sfida è il sottoutilizzo dell'idrossiurea come terapia modificante la malattia disponibile per la SCD (Yawn 2014).

Principali complicanze sanitarie nell'anemia falciforme e loro trattamento

Dolore

Il dolore ricorrente e recidivante nei pazienti affetti da SCD può manifestarsi già a partire dai sei mesi di età. Il dolore può essere acuto intermittente o cronico quotidiano, oppure una combinazione dei due ([Riquadro 1](#)).

Inutile dire che il dolore ha un profondo impatto negativo sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) del paziente. I vari meccanismi biologici coinvolti nel dolore correlato all'anemia falciforme, così come i fattori sociologici e psicologici, possono essere la causa o contribuire all'esperienza del dolore ([Riquadro 2](#)).

I fattori socioeconomici legati alla razza e alle condizioni

Module VII: Gestione dei problemi comuni relativi alla fisiopatologia e al trattamento dell'anemia falciforme e della talassemia trasfusione-dipendente

	Infanzia e fanciullezza	Adolescenza	Età adulta
Durante una fase specifica della vita	Ritardo della crescita	Ritardo della pubertà	Ictus emorragico/ischemico Ulcere alle gambe Ipertensione polmonare Complicanze riproduttive
Durante diverse fasi della vita	Crisi aplastica Sepsi Osteomielite Sequestro splenico Infarto splenico	Necrosi avascolare Disfunzione cognitiva Dolore cronico Calcoli biliari	Priapismo Retinopatia falciforme Anemia falciforme renale Tromboembolia venosa
Durante tutte le fasi della vita	Dolore acuto	Sindrome toracica acuta	Ictus ischemico

Figura 2. Complicanze che si verificano durante la vita di un paziente affetto da anemia falciforme. (Adattato da: Kavanagh 2022).

sociali che caratterizzano la popolazione colpita possono complicare l'esperienza e il trattamento del dolore. Le persone affette da SCD riferiscono livelli di dolore più elevati rispetto ai pazienti oncologici della stessa razza o di razza diversa (Ezenwa 2018). Gli individui che percepiscono una discriminazione da parte dei membri dell'équipe sanitaria a causa della loro razza o del loro status socioeconomico provano uno stress e un dolore più intensi (Ezenwa 2015, Haywood 2014).

Il dolore è il motivo più comune per cui i pazienti ricorrono alle cure di emergenza. Per gestire il dolore, data la sua complessità, è necessario un approccio personalizzato e multidisciplinare che comprenda interventi terapeutici farmacologici, non farmacologici e integrativi.

Episodi di dolore acuto (crisi dolorosa)

Una crisi vaso-occlusiva acuta (VOC), nota anche come episodio vaso-occlusivo (VOE), è una nuova insorgenza di dolore acuto e grave che persiste per almeno quattro

ore e per la quale non esiste alcuna spiegazione se non la vaso-occlusione (Tanabe 2019). Le VOC sono la causa primaria del dolore acuto e della maggior parte dei casi di dolore che richiedono cure mediche nei pazienti affetti da SCD. Sono inoltre considerate la complicanza caratteristica della SCD.

Spesso gli episodi di dolore sono preceduti da una fase di riconoscimento precoce che si manifesta con affaticamento e dolori diffusi in tutto il corpo che insorgono 1-2 giorni prima dell'inizio del dolore. Con l'avanzare dell'età, i pazienti sono spesso in grado di sviluppare meccanismi di auto-cura e di coping per gestire la VOC. Tuttavia, la VOC rimane la causa più comune per cui i pazienti ricorrono alle cure mediche di emergenza (Lanzkron 2010). I fattori di rischio per lo sviluppo della VOC includono sbalzi di temperatura estremi, disidratazione, cambiamenti del ciclo mestruale, alcol o stress. Tuttavia, gli episodi di dolore sono spesso immotivati e iniziano senza preavviso (Brosseau 2010; Carroll 2009).

I neonati e i bambini piccoli spesso soffrono di dattilite, ovvero dolore e gonfiore alle dita delle mani e dei piedi.

Riquadro 1. Meccanismi del dolore nella SCD	
Tipo di dolore	Meccanismi
Dolore nocicettivo	<ul style="list-style-type: none"> Lesione tissutale-infiammazione (VOC) Vasospasmi Rilascio di citochine proinfiammatorie Rilascio di molecole che provocano dolore (prostaglandina-2, serotonina)
Dolore neuropatico	Danni al sistema nervoso (ischemia nervosa da VOC, compressione nervosa, lesioni nervose)
Dolore idiopatico	Dolore di origine sconosciuta
VOC, crisi vaso-occlusiva	

Riquadro 2. Fattori sociologici e psicologici che influenzano gli eventi dolorosi	
Fattori sociologici	Fattori psicologici
Atteggiamenti negativi dei fornitori Stigma della malattia Fattori di stress ambientali Eventi traumatici della vita Disparità nell'assistenza sanitaria	Depressione Ansia Impotenza appresa Disturbi del sonno
Fonte: Brandow 2018	

Gestione dell'equipe multidisciplinare

L'attenzione al trattamento del dolore acuto è rivolta alla valutazione rapida del dolore e alla somministrazione di farmaci analgesici. La gestione del dolore deve essere avviata entro un'ora dall'arrivo al centro sanitario. Gli infermieri agiscono come difensori dei pazienti per garantire che questi ricevano un'adeguata analgesia.

Dolore cronico

Il dolore cronico si manifesta con l'avanzare dell'età dei pazienti e circa il 30-40% degli adolescenti e degli adulti affetti da SCD soffre di dolore cronico (Brandow 2020). L'American Society of Hematology (ASH) definisce il dolore cronico in questa popolazione come un dolore persistente presente nella maggior parte dei giorni negli ultimi 6 mesi in una o più sedi (Brandow 2020).

Nella SCD sono stati identificati tre sottotipi di dolore cronico:

- Dolore cronico senza complicanze associate alla SCD, come ulcere alle gambe
- Dolore cronico con complicanze correlate alla SCD
- Presentazione mista; evidenza di dolore cronico dovuto a complicanze della SCD, ma anche dolore persistente apparentemente non correlato (Dampier 2017).

Rispetto al dolore acuto, il dolore cronico spesso non presenta alcuna patologia associata identificabile, ad eccezione della SCD sottostante. Il dolore cronico può manifestarsi come disagio generale, cambiamenti dell'umore, disturbi emotivi e disfunzioni comportamentali e le evidenze suggeriscono che i pazienti che presentano livelli più elevati di dolore cronico hanno un aumento associato del dolore acuto (Smith 2008). Il dolore cronico viene spesso trattato con farmaci analgesici oppioidi e non oppioidi in combinazione con agenti antidepressivi e neurolettici a basso dosaggio.

Gestione dell'equipe multidisciplinare

La gestione infermieristica del dolore cronico prevede la collaborazione con il paziente per identificare quali tipi di dolore cronico rispondono a quali interventi e come utilizzare in modo più efficace sia i farmaci che gli interventi non farmacologici (Tabella 1). Una consulenza con un esperto nel trattamento del dolore può essere utile per sviluppare un piano analgesico efficace.

Sindrome toracica acuta

La sindrome toracica acuta (ACS) è una complicanza potenzialmente letale della SCD. È causata da un aumento dell'adesione dei globuli rossi falciformi e dei neutrofili alla microvascolatura polmonare in presenza di ipossia. Le eziologie comunemente associate includono:

- Embolia grassa polmonare
- Infarto polmonare
- Ipoventilazione (Friend 2023)

Ed eventualmente:

- Atelettasia
- Perdita capillare/edema
- Broncospasmo (Jain 2017))

I sintomi comuni dell'ACS includono:

- Dolore toracico
- Temperatura > 38,5 °C
- Tachipnea, respiro sibilante, comparsa di un aumento dello sforzo respiratorio

La sindrome può progredire rapidamente ed è una delle principali cause di morte nei pazienti affetti da SCD (Day 2018). Circa il 50% dei pazienti affetti da SCD sperimenterà più di un episodio di ACS, che rappresenta la causa più comune di morte nei pazienti affetti da SCD, responsabile di quasi il 25% di tutti i decessi (Friend 2023). L'incidenza dell'ACS è più elevata nei bambini di età compresa tra i due e i quattro anni, ma la gravità è maggiore negli adulti. I fattori di rischio includono bassi livelli di emoglobina fetale, giovane età, presenza di asma o altri disturbi polmonari iperreattivi, fumo, traumi recenti o interventi chirurgici.

Gestione dell'equipe multidisciplinare

Data la potenziale gravità dell'ACS, la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo sono fondamentali: tutti i pazienti affetti da ACS devono essere ricoverati in ospedale. È quindi necessario fornire alle persone informazioni sui segni/sintomi dell'ACS e sui casi in cui è necessario ricorrere a cure mediche.

Oltre all'ACS, le persone affette da SCD possono soffrire di altri problemi polmonari acuti e cronici (Tabella 1). L'asma e l'iperreattività delle vie aeree sono comorbidità significative nella SCD, in particolare nei bambini, e sono associate a esiti peggiori della malattia (Field 2011).

Ictus

I bambini e gli adulti affetti da SCD sono a rischio di incidenti cerebrovascolari quali ictus ischemico, ictus emorragico e ictus silente. Il rischio di ictus aumenta di oltre 100 volte nei bambini affetti da SCD rispetto ai bambini che non soffrono di questa malattia (Baker 2015). Più comunemente, i bambini affetti da SCD subiscono ictus cerebrali silenti, che possono verificarsi fino al 39% dei casi entro i 18 anni di età e che non presentano i tipici segni fisici esterni dell'ictus, come debolezza alle braccia o alle gambe, ma sono visibili alla risonanza magnetica cerebrale (American Stroke Association 2024). Nei

Module VII: Gestione dei problemi comuni relativi alla fisiopatologia e al trattamento dell'anemia falciforme e della talassemia trasfusione-dipendente

bambini, gli ictus silenti, ovvero piccoli infarti rilevabili solo tramite risonanza magnetica, possono causare problemi di concentrazione, apprendimento e capacità decisionale e costituiscono un fattore di rischio per futuri ictus.

Mentre in passato l'incidenza di ictus nei pazienti di età inferiore ai 20 anni con SCD era pari all'11% circa, tale percentuale è diminuita significativamente grazie allo screening e alle terapie di prevenzione dell'ictus nei pazienti ad alto rischio. L'ASH raccomanda trasfusioni di sangue regolari per ridurre sostanzialmente l'incidenza di nuovi ictus, recidive di infarti silenziosi o entrambi nei bambini con ictus silente (DeBaun 2020).

Ai genitori di bambini con SCD dovrebbe essere insegnato a riconoscere i segni dell'ictus (utilizzando l'acronimo FAST) e a sapere chi o dove chiamare se notano questi segni:

- F** = Abbassamento del viso ("Face drooping")
- A** = Debolezza alle braccia ("Arm weakness")
- S** = Difficoltà nel parlare ("Speech difficulty")
- T** = È ora di chiamare i soccorsi ("Time to call for emergency assistance")

Altri segni e sintomi includono intorpidimento o debolezza, specialmente su un lato del corpo, difficoltà a vedere da uno o entrambi gli occhi, difficoltà a camminare, vertigini, perdita di equilibrio o mancanza di coordinazione, forti mal di testa senza causa apparente.

Si deve sospettare un ictus nei soggetti che presentano segni o sintomi neurologici alterati. Cambiamenti acuti nello stato neurologico, compreso uno stato mentale alterato, devono essere immediatamente segnalati al medico curante. I genitori devono essere informati che un rendimento scolastico insufficiente o un cambiamento nel rendimento sono segnali di allarme che indicano potenziali deficit neurocognitivi e devono essere segnalati al team sanitario che segue il bambino (Tabella 2).

Riquadro 3: Interventi in risposta a temperature superiori a 38,5 °C

- Emocromo completo
- Sangue e altre colture rilevanti
- Radiografia toracica per eventuali sintomi respiratori
- Antibiotici empirici contro lo pneumococco

Fonte: Piel 2023

Infezione

Le persone affette da SCD sono a rischio di sviluppare infezioni gravi, in particolare infezioni batteriche invasive, per tutta la vita. L'infezione è dovuta principalmente alle patologie spleniche caratteristiche della SCD. Le manifestazioni cliniche dell'infezione possono presentarsi

come episodi acuti o condizioni croniche. Le manifestazioni acute includono batteriemia/sepsi, meningite, epatite, osteomielite e infezioni urinarie/renali.

La profilassi con penicillina e le vaccinazioni precoci nei bambini hanno ridotto l'incidenza e la gravità delle infezioni nei bambini nei Paesi che praticano la profilassi. La febbre richiede una valutazione rapida con emocromo completo, conta dei reticolociti, emocoltura e somministrazione empirica di antibiotici ad ampio spettro.

I genitori/caregiver devono essere istruiti a monitorare attentamente la temperatura e a rivolgersi al medico se la temperatura è $\geq 38,5$ °C: una temperatura superiore a 38,5 °C viene solitamente trattata in modo aggressivo (Riquadro 3). I pazienti adulti affetti da SCD non devono ricevere antibiotici profilattici (Forni 2023) per evitare il rischio di sviluppare resistenza antimicrobica (Opoku-Asare 2025). I pazienti devono prendere nota di tutte le vaccinazioni e ricevere vaccinazioni contro le infezioni da meningococco, pneumococco ed emofilo, tra le altre.

Necrosi avascolare

L'interruzione periodica dell'afflusso di sangue al tessuto osseo dovuta alla SCD favorisce il danno ischemico/da riperfusion, causando edema osseo e conseguente necrosi avascolare (AVN) (De Silva 2012). L'AVN colpisce circa il 10% dei pazienti affetti da SCD, come identificato in uno studio (Alshurafa 2023), e può essere associata a un eventuale collasso osseo. Coinvolge tipicamente le anche, le spalle e la colonna vertebrale (Kavanagh 2022).

I fattori di rischio per l'AVN possono essere la gravità della SCD e una storia di sindrome toracica acuta (ACS). L'AVN si verifica sia negli adulti che nei bambini a partire dai cinque anni ed è comune nel midollo osseo della testa del femore (osso della coscia) o della testa dell'omero (osso del braccio). L'AVN è dolorosa e può avere effetti significativi che limitano la funzionalità. Il trattamento dell'AVN è spesso complesso e prevede soluzioni conservative e chirurgiche; nei casi più gravi può rendersi necessario un intervento di sostituzione articolare (Riquadro 4).

Riquadro 4: Interventi infermieristici: necrosi avascolare

- Eseguire una valutazione completa del dolore per identificare la presenza di AVN.
- Se si sospetta la presenza di AVN, discutere i risultati con il medico di base per avviare il rinvio a uno specialista ortopedico.
- Aiutare le persone e le famiglie a comprendere la condizione e le varie procedure che possono essere prese in considerazione per alleviare il dolore correlato e la possibile disabilità.

Fonte: Tanabe 2019

Priapismo

Il priapismo è definito come un'erezione dolorosa che dura più di 4 ore. Può portare a disfunzione erettile e, di conseguenza, influire sulla qualità della vita. Si tratta di una complicanza comune tra i ragazzi e gli uomini affetti da SCD: è stata segnalata un'incidenza fino al 48% nei maschi affetti da SCD, con un picco durante la pubertà e la giovane età adulta (Arduini 2018). Il priapismo intermittente o sporadico (di durata inferiore a 3 ore) è un fattore di rischio per il priapismo ischemico più grave. Il priapismo può rappresentare un problema imbarazzante per gli uomini e può essere difficile per loro discuterne con il partner o con un operatore sanitario.

Alcune misure preventive includono l'uso di analgesici, l'idratazione, l'esercizio fisico/camminare, la minzione frequente e i bagni caldi per prevenire gli episodi (Tanabe 2019).

Malattia renale correlata all'anemia falciforme e insufficienza organica

L'insufficienza renale e multiorganica sono complicanze comuni delle VOC acute e gravi correlate alla SCD. Le alterazioni della funzione renale compaiono precocemente nei soggetti affetti da SCD, presentandosi con proteinuria non selettiva dipendente dall'età, segnalata in circa il 50% dei pazienti di età compresa tra 36 e 45 anni. È possibile utilizzare vari marcatori della funzione renale, tra cui la microalbuminuria, che si verifica in circa il 16% dei bambini e in circa il 33% degli adulti con SCD, e l'ACR (rapporto albuminuria/creatinuria) e il PCR (rapporto proteinuria/creatinuria) (Ruffo 2023). La presenza di malattia renale allo stadio terminale (ESKD) nei pazienti è un fattore di rischio di morte prematura. I fattori di rischio per lo sviluppo di malattie renali includono:

- età (giovani adulti)
- emolisi (LDH)
- anemia - ipossia (Hb)
- necessità di trasfusioni
- ipertensione
- proteinuria
- microematuria

I soggetti con albuminuria significativamente elevata devono essere indirizzati a un nefrologo per una valutazione e tutti i soggetti affetti da SCD devono sottoporsi a una valutazione annuale dei livelli di albumina a partire dai 10 anni di età (Kavanagh 2022).

L'insufficienza multiorganica è caratterizzata dalla disfunzione di almeno due o tre sistemi organici principali e spesso si sviluppa dopo diversi giorni di trattamento

ospedaliero per una VOC, quando il dolore sta migliorando. Il deterioramento della funzione organica è spesso rapido ed è frequentemente segnalato da cambiamenti significativi nello stato respiratorio o nella funzione renale.

Riquadro 5: Interventi infermieristici: insufficienza multiorganica

- Valutare ulteriormente qualsiasi aumento della frequenza respiratoria o riduzione della saturazione di ossigeno, poiché potrebbe trattarsi di un potenziale segno precoce di ACS; segnalare eventuali cambiamenti significativi al medico di base
- Monitorare la funzionalità renale e la somministrazione di fluidi per via endovenosa, in particolare nei soggetti con anamnesi di insufficienza renale

Fonte: Tanabe 2019

Altre complicanze di salute

Anemia

L'anemia emolitica cronica è una caratteristica distintiva della SCD. I sintomi dell'anemia includono pallore, affaticamento, ridotta tolleranza all'esercizio fisico, respiro affannoso e diminuzione delle funzioni cognitive. L'anemia grave è associata a complicanze serie come l'ictus nei bambini affetti da SCD. La gravità dell'emolisi è associata a complicanze gravi tra cui ipertensione polmonare e malattia renale cronica (Kato 2017).

Problemi riproduttivi

Le conseguenze riproduttive e sessuali della SCD non sono state studiate a fondo. La gravidanza è considerata ad alto rischio e queste donne devono essere seguite attentamente, soprattutto per quanto riguarda eventuali complicanze mediche (ad es. infezioni urinarie, trombosi venosa profonda), complicanze della gravidanza (ad es. ischemia placentare, crescita fetale insufficiente) e peggioramento della SCD.

I neonati di madri affette da SCD possono essere colpiti da problemi quali ridotta crescita intrauterina e prematurità; le conseguenze di queste complicanze non sono ancora del tutto chiare.

Alcune delle complicanze della SCD non limitate a un particolare sistema organico includono

- Deficit nutrizionali dovuti ad anoressia, carenze di vitamine D, E e A, carenze di zinco, aumento del fabbisogno calorico (**vedere il Modulo 8**).
- Complicanze costituzionali quali affaticamento, intolleranza all'esercizio fisico.
- Disturbi del sonno, letargia, insonnia cronica, ipersonnia.

Module VII: Gestione dei problemi comuni relativi alla fisiopatologia e al trattamento dell'anemia falciforme e della talassemia trasfusione-dipendente

Tabella 1. Complicanze principali dell'anemia falciforme e loro trattamento		
Problema	Strategie di gestione	Possibili complicanze
Dolore acuto (VOC o VOE acuti)	Valutazione completa e precoce del dolore che includa la localizzazione, l'intensità e la durata del dolore; identificazione delle azioni che normalmente alleviano il dolore e valutazione se il dolore è tipico della VOC o dovuto ad altre complicanze; somministrazione di analgesici rapidi e personalizzati con frequenti rivalutazioni dell'effetto sul sollievo dal dolore; Il dolore da lieve a moderato può essere gestito a casa con paracetamolo, farmaci antinfiammatori non steroidei e oppioidi orali deboli; se non si ottiene il sollievo dal dolore, il trattamento con oppioidi può essere un'opzione. Collaborare con il paziente/la famiglia per individuare terapie non farmacologiche utili per ridurre il dolore (ad es. calore sulla zona interessata, terapia cognitivo-comportamentale, rilassamento, agopuntura, terapie a base di erbe). Collaborare con il paziente/la famiglia per individuare i meccanismi scatenanti. Incoraggiare un'adeguata idratazione e il movimento per prevenire la formazione di coaguli di sangue e complicanze polmonari.	Insufficienza multisistemica acuta, morte; età più giovane al momento del decesso.
Dolore cronico	Determinare tipo e localizzazione del dolore e avviare gli interventi appropriati; ottenere un'anamnesi farmacologica completa, compresi i farmaci antidolorifici oppioidi e non; valutare la comprensione da parte del paziente delle modalità di assunzione efficace degli analgesici. La terapia cognitivo-comportamentale, la terapia della consapevolezza e l'immaginazione guidata possono essere d'aiuto.	Depressione e ansia, insonnia, disturbi del sonno
AVN	Valutazione completa del dolore, soprattutto quando il paziente lamenta dolore all'anca o alla parte superiore del braccio; seguire i canali appropriati per ottenere una consulenza ortopedica	Se non trattate, possono causare anomalie permanenti dell'andatura e discrepanze nella lunghezza degli arti che possono compromettere significativamente la mobilità
ACS	La gestione chiave comprende il controllo del dolore, la somministrazione cauta di fluidi endovenosi, antibiotici, ossigeno supplementare e trasfusioni di sangue. Spirometro incentivante aggressivo e terapia respiratoria ogni 2 ore per migliorare la funzione polmonare. Effettuare una valutazione respiratoria completa, annotando anche i cambiamenti più lievi dello stato respiratorio. Monitorare la saturazione di ossigeno e/o lo stato dell'emoglobina: un calo significativo può indicare un'ACS più grave. Possono essere prescritti antibiotici, ossigeno, supporto respiratorio invasivo e non invasivo, broncodilatatori, ossido nitrico e corticosteroidi. Non esistono prove sufficienti a sostegno dell'uso di trasfusioni semplici o di scambio per migliorare i risultati.	Episodi ricorrenti di ACS, malattia polmonare interstiziale, ipertensione polmonare; morte
Schlaganfall	Trasfusione di globuli rossi, somministrazione di idrossiurea. Seguire i protocolli istituzionali per la gestione dell'ictus. Avvisare i genitori della necessità di ricorrere immediatamente alle cure mediche in caso di comparsa di sintomi neurologici, fornire informazioni sull'importanza di sottoporre i bambini di età compresa tra i 2 e i 16 anni a screening ecografico transcranico Doppler annuale e a risonanza magnetica cerebrale ogni 2 anni dopo i 5 anni di età.	Progressione di infarti cerebrali e vasculopatia cerebrale; declino cognitivo; complicanze correlate alle trasfusioni di sangue; ipertensione che porta a esiti peggiori
ACS, sindrome toracica acuta; AVN, necrosi avascolare; VOC, crisi vaso-occlusiva; VOE, episodio vaso-occlusivo; Fonti: Brandow 2020; Chou 2020; Howard 2015; Kavanagh 2022; Tanabe 2019		

Modulo VII: Gestione dei problemi comuni relativi alla fisiopatologia e al trattamento dell'anemia falciforme e della talassemia trasfusione-dipendente

Tabella 2. Complicanze comuni e croniche dell'anemia falciforme

Sistema organico	Complicanza	Complicanza cronica	Condizioni di comorbidità
Cardiovascolare	Morte improvvisa, affaticamento, dispnea, sincope, infarto miocardico.	Cardiomiopatia falciforme, disfunzione diastolica, cardiomiopatia/aritmie indotte dal ferro, disfunzione endoteliale, ipertensione polmonare	Tossicità cardiaca da ferro, alterazioni dell'intervallo QT correlate al metadone, iperlipidemia, tromboembolia venosa
Nervoso centrale	Cefalea, ictus, rottura di aneurismi	Cefalea cronica, scarsa funzionalità esecutiva, deficit di memoria, aumento del flusso sanguigno cerebrale, aneurismi cerebrali	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, pre/post eclampsia, aneurismi cerebrali
Dentale	Ascesso, frattura della corona dentale, frattura della polpa dentale	Carie dentaria, gengivite, denti scheggiati, perdita precoce dei denti, denti disallineati	
Endocrino	Dolore durante il ciclo mestruale, la gravidanza e la menopausa	Deficit dell'ormone della crescita, ritardo della pubertà, ipogonadismo	Diabete e malattie della tiroide causate da sovraccarico di ferro, ipo/ipertiroidismo
Cistifellea/pancreas	Colelitiasi, colecistite, ostruzione del dotto biliare comune, pancreatite acuta	Dispepsia, colecistite, pancreatite	Pancreatite con abuso di alcol concomitante
Gastrointestinale	Infarti mesenterici	Dolore addominale, costipazione, sindrome dell'intestino irritabile, reflusso gastroesofageo, aumento della circonferenza addominale	Ileo, sindrome da vomito ciclico, nausea e vomito indotti da farmaci
Ematopoietico	Anemia, crisi aplastica, ittero sclerale	Emolisi, anemia, emopoiesi extramidollare, trombocitosi, leucocitosi, splenomegalia	Reazioni trasfusionali emolitiche ritardate, anemia ipoplastica da CKD
Epatici	Iperbilirubinemia, sequestro epatico, epatite, transaminite	Epatomegalia, congestione epatica, ipertensione portale	Fibrosi epatica, epatite infettiva, sindrome epatorenale
Immunitario	Batteriemia/sepsi, meningite, osteomielite	Ascesso dentale, gengivite, superinfezione dell'ulcera alla gamba	Infezione correlata alla trasfusione, osteomielite da salmonella
Muscoloscheletrico	Infarto osseo, dattilite	Fratture vertebrali da compressione, iperplasia mascellare, gotta, osteoporosi	Infarto dell'osso orbitale, osteonecrosi/necrosi avascolare della mandibola, maggiore rischio di fratture patologiche
Oftalmico	Distacco della retina, occlusione dell'arteria retinica, infarto maculare	Retinopatia falciforme, maculopatia	Cataratta precoce/glaucoma, aumento della pressione intraoculare
Polmonare	Sindrome da embolia grassa polmonare, atelettasia da ipoventilazione, embolia polmonare	Malattia polmonare, ipossiemia/ipossia, ipossiemia notturna	Trombosi polmonare in situ, asma, apnea ostruttiva del sonno, sindrome del lobo medio destro
Riproduttivo	Aborto spontaneo, ritardo della crescita intrauterina	Basso numero di spermatozoi/scarsa funzionalità spermatica	Ipospermia da idrossiurea, infertilità
Milza	Infarto splenico acuto, ascesso splenico	Ipersplenismo	Rischio di rottura della milza

CKD, malattia renale cronica; GERD, malattia da reflusso gastroesofageo; IBS, sindrome dell'intestino irritabile; MI, infarto miocardico
Fonte: National Academies of Sciences 2022

Module VII: Gestione dei problemi comuni relativi alla fisiopatologia e al trattamento dell'anemia falciforme e della talassemia trasfusione-dipendente

Tabella 3. Problemi metabolici correlati alla fisiopatologia della talassemia

Problema	Causa	Conseguenze
Anemia emolitica cronica	Basso livello di emoglobina, globuli rossi inefficaci, distruzione dei globuli rossi	Ipossia tissutale che causa un calo dei livelli energetici, una minore tolleranza all'esercizio fisico e un rallentamento della crescita. L'anemia non trattata può causare insufficienza cardiaca
Distruzione dei globuli rossi	Eritropoiesi inefficace che causa la distruzione dei precursori dei globuli bianchi, con conseguente riduzione della capacità del sistema immunitario di riconoscere e combattere le infezioni	Infiammazione, maggiore rischio di infezione
Carenza di acido folico	Distruzione dei globuli rossi, aumento del fabbisogno di folati per sostenere il metabolismo dei globuli rossi, aumento dell'eritropoiesi	Affaticamento, debolezza, afte, problemi neurologici (perdita di memoria, difficoltà di concentrazione)
Maggiore assorbimento del ferro	Soppressione dell'epcidina (un ormone prodotto nel fegato che riduce l'assorbimento e la disponibilità del ferro) da parte dei fattori eritroidi secreti dalle cellule eritroidi distrutte; il sovraccarico di ferro influisce negativamente sul legame e sulla detossificazione del ferro	Dolori articolari, dolori addominali, debolezza, insufficienza cardiaca/epatica
Distruzione della microarchitettura ossea	L'espansione del tessuto eritropoietico provoca danni meccanici al tessuto osseo, un minore riassorbimento osseo e malattie ossee	Aumento del rischio di fratture ossee, deformità ossee, dolore osseo
RBC, globuli rossi; WBC, globuli bianchi Adattato da: Fung 2023		

Problemi psicosociali

Oltre ai fattori legati alla malattia e al trattamento, esistono numerosi fattori socioculturali, ambientali, individuali ed economici che influenzano gli esiti nel corso della vita delle persone affette da SCD. Le implicazioni psicosociali del convivere con l'anemia falciforme sono illustrate nel [Modulo 8](#).

Talassemia trasfusione-dipendente: complicanze comuni della TDT e loro trattamento

La fisiopatologia della talassemia, indipendentemente dai trattamenti somministrati, può causare problemi correlati alla malattia. Nel 2021, la UK Thalassaemia Society ha condotto un sondaggio tra i propri membri per raccogliere dati sull'incidenza delle patologie secondarie e sul loro impatto sulla qualità della vita. Su 106 intervistati, il 97% ha riferito di aver sviluppato più di una patologia secondaria, il 63% degli intervistati ha riferito di avere cinque o più patologie secondarie e il 32% ha riferito di avere 10 o più patologie secondarie. L'83% dei pazienti soffriva di dolori cronici alle ossa e alle articolazioni, precedentemente sottostimati nelle pubblicazioni e sottotrattati nella maggior parte dei casi, e segnalati anche in bambini di appena 3 anni di età (UKTS 2023).

Gravi complicanze di salute

Metabolico

Sebbene siano stati compiuti progressi nella comprensione e nel trattamento della talassemia trasfusione-dipendente (TDT), le complicanze causate dalla fisiopatologia sottostante alla malattia comportano il persistere di morbidità, che si manifestano con incidenza maggiore nei soggetti con numerosi fattori di rischio e negli anziani ([Tabella 3](#)). Queste complicanze possono compromettere in modo significativo gli aspetti fisici, mentali e psicosociali della HR-QoL.

Possono verificarsi complicanze dovute al trattamento (ad es. trasfusioni) a causa della scarsa affidabilità del sangue e degli emoderivati in alcune regioni del mondo, di una terapia trasfusionale inadeguata, di un accumulo cronico di ferro o di un uso inadeguato della terapia chelante ([Tarim 2022](#)). [\[Il trattamento del sovraccarico di ferro, ovvero la terapia chelante, è presentato in dettaglio nel Modulo 5.\]](#) Il sovraccarico secondario di ferro causato da una terapia trasfusionale regolare può portare a danni agli organi a causa degli effetti tossici dell'accumulo di ferro nel cuore, nel fegato e nelle ghiandole endocrine. Pertanto, la cura dei pazienti che necessitano di trasfusioni regolari è ottimizzata in base al decorso clinico e al profilo di ciascun paziente e si concentra principalmente sul miglioramento dell'anemia e sulla regolazione del sovraccarico di ferro e delle sue complicanze ([Taher 2025; Makis 2021](#)).

Disturbi endocrini e della crescita

I disturbi endocrini comprendono le quattro principali cause di complicanze nei pazienti con TDT, che si manifestano come ritardo della crescita dovuto a ipogonadismo, malattia ipogonadotropica, anomalie nel profilo glicemico, ipotiroidismo e ipoparatiroidismo e malattie ossee (con associata bassa densità minerale ossea, alto rischio di fratture, anomalie dei marcatori del turnover osseo e carenza di vitamina D. La causa primaria dei disturbi endocrini è la tossicità precoce dell'accumulo di ferro sulle ghiandole endocrine.

Ritardo della crescita

Il ritardo della crescita è comune nei pazienti giovani affetti da TDT ed è dovuto a diversi fattori, tra cui anemia cronica, ipossia, sovraccarico di ferro, carenze nutrizionali e malattie epatiche croniche (UKTS 2023).

Gestione dell'equipe multidisciplinare

- Il trattamento primario del disturbo della crescita consiste nell'ottimizzazione del regime trasfusionale utilizzando un valore di Hb pre-trasfusionale di 10 g/dl, una terapia chelante del ferro personalizzata e l'identificazione e il trattamento precoci di endocrinopatie quali l'ipotiroidismo (Walker 2025).
- A partire dal momento della presentazione e successivamente a intervalli di 6 mesi, misurare l'altezza, il peso, l'indice di massa corporea, l'altezza da seduti, il tasso di crescita e lo stadio di Tanner per valutare la crescita utilizzando grafici standardizzati della velocità di crescita basati sull'età e sul sesso.
- Continuare lo screening fino al raggiungimento dell'altezza adulta e al completamento dello sviluppo puberale (Casale 2025). Le misurazioni devono essere riportate su un grafico e deve essere calcolata la velocità di crescita per garantire la pronta individuazione di eventuali anomalie.
- Se viene diagnosticata una bassa statura, eseguire esami di laboratorio per determinarne le cause, quali bassi livelli di emoglobina (anemia), sovraccarico di ferro, infiammazione, insufficienza epatica e renale, elettroliti anomali e/o carenze nutrizionali.
- Le carenze di ormone della crescita possono generalmente essere evitate nei bambini che sono stati trattati in modo adeguato fin dalla prima infanzia.
- Trattamento con ormone della crescita umano ricombinante; il trattamento del deficit dell'ormone della crescita seguito dal trattamento dell'ipogonadismo può essere benefico nei bambini. L'ormone della crescita umano ricombinante viene somministrato tramite iniezione sottocutanea prima

di coricarsi, con l'intento di imitare il più fedelmente possibile gli effetti metabolici della normale secrezione dell'ormone della crescita.

- Negli adulti, il deficit dell'ormone della crescita è associato a un profilo lipidico sfavorevole, a un aumento degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari e a una diminuzione della densità minerale ossea, della forza muscolare, della capacità di esercizio fisico, delle funzioni cognitive e della qualità della vita (UKTS 2023). Attualmente non esistono prove scientifiche sufficienti a sostegno della somministrazione di ormoni della crescita negli adulti.

Ipogonadismo

L'ipogonadismo è dovuto principalmente a un sovraccarico di ferro nelle gonadi o nella ghiandola pituitaria, che provoca rispettivamente insufficienza gonadica primaria o insufficienza gonadotropica. Negli adolescenti, l'ipogonadismo si manifesta con un ritardo o un'incompletezza della pubertà, definita come assenza di sviluppo mammario nelle ragazze all'età di 13 anni o amenorrea primaria all'età di 15 anni, e come assenza di sviluppo testicolare nei ragazzi all'età di 14 anni (Palmert 2012).

Gestione dell'equipe multidisciplinare

- Utilizzare la classificazione di Tanner a partire dall'età di 10 anni per valutare lo sviluppo puberale a intervalli di 6 mesi. I segni di rallentamento della crescita sono spesso evidenti intorno all'età di 8-12 anni.
- È difficile stabilire il momento giusto per iniziare la terapia ormonale sostitutiva. Gli individui con pubertà ritardata possono comunque avere un potenziale di crescita sostanziale. È quindi consigliabile una valutazione e un monitoraggio accurati da parte di un team di specialisti in endocrinologia pediatrica.
- Avviare discussioni con il paziente/la famiglia sugli effetti del rallentamento della pubertà e valutare la loro comprensione delle possibili cause e trattamenti.

Disturbi del metabolismo del glucosio

La regolazione alterata del glucosio e il diabete mellito sono complicanze comuni e significative della talassemia (UKTS 2023). La causa principale di questi disturbi è l'accumulo di ferro nel pancreas, che danneggia le cellule beta pancreatiche riducendo la secrezione di insulina. Anche le malattie epatiche e l'HCV possono causare una regolazione alterata del glucosio. La sarcopenia negli adulti può anche contribuire all'insulino-resistenza, accelerando l'insorgenza del diabete.

Gestione dell'equipe multidisciplinare: screening

- Eseguire annualmente il test OGTT e il test della fruttosamina a partire dai 10 anni di età circa, o prima

Module VII: Gestione dei problemi comuni relativi alla fisiopatologia e al trattamento dell'anemia falciforme e della talassemia trasfusione-dipendente

in caso di storia familiare.

- Intensificare/rivalutare la terapia chelante del ferro, valutando la possibilità di combinare diversi agenti, al fine di normalizzare il carico di ferro valutato mediante risonanza magnetica cardiaca ed epatica.
- Misurare i livelli di fruttosamina ogni 6 mesi per identificare le tendenze nel controllo glicemico; i test dell'HbA1c e dell'Hb glicata non sono affidabili nella TDT.
- Gli individui con sintomi di iperglicemia (sete, poliuria, polidipsia o infezioni da Candida) devono sottoporsi immediatamente a misurazioni dei livelli plasmatici di glucosio e fruttosamina.

Gestione dell'equipe multidisciplinare: trattamento

- Insegnare al paziente/alla famiglia come misurare la glicemia a casa per monitorare il controllo glicemico e individuare l'ipoglicemia o l'iperglicemia grave.
- Se viene diagnosticato un disturbo del metabolismo del glucosio, fornire al paziente/alla famiglia informazioni su iniziative per uno stile di vita sano (dieta appropriata, attività fisica regolare, controllo del peso, dieta ricca di fibre).
- Assistere il paziente conformemente agli obiettivi terapeutici e alle raccomandazioni per il diabete di tipo 1 e di tipo 2.

Cardiovascolare

La cardiomiopatia ipertrofica e l'insufficienza cardiaca rimangono una causa comune di morte nei pazienti affetti da TDT e sono causate sia dalla malattia che dai trattamenti, come l'accumulo di ferro nel cuore derivante da frequenti trasfusioni di sangue, emolisi, aumento dell'assorbimento di ferro nell'intestino e mancanza di meccanismi di escrezione del ferro nell'organismo (Ali 2021; Taher 2021). Anche le aritmie cardiache, come la fibrillazione atriale cronica, sono manifestazioni cardiache comuni della SCD. Oggi, l'uso diffuso della chelazione del ferro per prevenire un eccessivo carico di ferro ha permesso ai pazienti di sopravvivere fino a età avanzata, anche se i notevoli problemi cardiovascolari che presentano richiedono un monitoraggio e un trattamento continui (Walker 2025).

In generale, le complicanze cardiovascolari sono associate principalmente alle riserve di ferro e all'anemia cronica (Tabella 4).

Gestione dell'equipe multidisciplinare: monitoraggio

- Controlli clinici di routine che coinvolgono un'equipe multidisciplinare e valutazione della funzione cardiaca complessiva per individuare e trattare tempestivamente eventuali problemi.

- I bambini dovrebbero essere sottoposti alla loro prima valutazione cardiaca approfondita tra i 6 e gli 8 anni; le valutazioni successive dovrebbero essere effettuate a intervalli regolari in base ai sintomi e all'adeguatezza della chelazione
- Monitorare la concentrazione di ferro nel cuore per individuare eventuali problemi cardiovascolari. La risonanza magnetica è raccomandata per valutare il carico di ferro cardiaco, ma potrebbe non essere ampiamente disponibile, specialmente nei Paesi con scarse risorse. Le misurazioni della ferritina sierica sono più facilmente disponibili nella maggior parte delle cliniche.
- Ecocardiogramma (ECG)
- Holter 24 ore o test da sforzo
- Cateterismo cardiaco destro
- Angiografia con tomografia computerizzata
- Screening e trattamento delle comorbidità endocrine e metaboliche per prevenire e gestire i disturbi cardiovascolari

Gestione dell'equipe multidisciplinare: prevenzione

- Mantenere un valore di emoglobina pre-trasfusionale di 10 g/dl e
- Somministrazione regolare di un regime terapeutico efficace a base di chelanti del ferro.

Gestione dell'equipe multidisciplinare: trattamento

- I chelanti del ferro sono efficaci nel ridurre il carico di ferro. Pertanto, è importante valutare l'aderenza a questa terapia se i livelli di ferritina sierica sono in aumento o elevati.
- Chiedere ai pazienti di fare controlli cardiovascolari di routine e di segnalare qualsiasi sintomo di malattia cardiovascolare (come mancanza di respiro, sensazione di battito cardiaco accelerato, dolore toracico, senso di oppressione al torace, vertigini, dolore o intorpidimento alle gambe o alle braccia) al personale sanitario e di discutere con loro qualsiasi preoccupazione.
- Rassicurare il paziente/la famiglia sul fatto che la disfunzione cardiaca può essere reversibile grazie all'attuazione di una terapia tempestiva e sull'importanza di consultare i servizi sanitari in caso di sintomi
- Discutere le misure preventive con il paziente/la famiglia, tra cui
 - o Gestione delle condizioni comorbili
 - o Adattamenti dello stile di vita quali attività fisica

Tabella 4. Problemi cardiovascolari comuni nei pazienti con TDT, loro cause e trattamento		
Problema	Causa	Gestione
Insufficienza cardiaca acuta	Sovraccarico di ferro nel cuore	Somministrazione tempestiva della terapia chelante con DFO o combinazione DFO + DFP; monitoraggio cardiaco ed emodinamico; somministrazione di farmaci appropriati per l'insufficienza cardiaca acuta
Aritmia: 1) Tachicardia ventricolare 2) Fibrillazione atriale	Accumulo di ferro nel cuore, l'incidenza aumenta con l'età	Avviare la chelazione con DFO come trattamento per entrambi i problemi. 1) Inserimento di pacemaker 2) Cardioversione
DFP, deferiprone; DFO, deferoxamina; TDT, talassemia trasfusione-dipendente Fonte: Walker 2025		

regolare, mantenimento di un peso corporeo normale, eliminazione del consumo di alcol, astinenza dal fumo.

Malattie epatiche/del fegato e carcinoma epatocellulare

Le malattie epatiche sono una delle principali cause di mortalità nella TDT. I depositi cronici di ferro nel fegato favoriscono la fibrogenesi epatica e le malattie epatiche croniche portano alla cirrosi. La cirrosi può anche essere causata o esacerbata dalle infezioni da epatite virale B (HBV) e C (HCV) (Taher 2018; Fung 2023). Il sovraccarico di ferro epatico e l'infezione cronica da virus dell'epatite C possono agire in sinergia per aggravare il danno epatico ed entrambi sono fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma epatocellulare.

Carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare è il tumore maligno più diffuso nella TDT e la mortalità per carcinoma epatocellulare è diventata più frequente, superando quella per malattie cardiache in questi pazienti (Origina 2025; Walker 2025).

Il trattamento del carcinoma epatocellulare in questa popolazione è lo stesso di quello per la popolazione generale. La diagnosi di TDT non è più considerata una controindicazione al trapianto di fegato come opzione terapeutica nei pazienti senza ipertensione polmonare grave o insufficienza cardiaca subclinica.

Gestione dell'equipe multidisciplinare: monitoraggio

- Monitorare gli esami di funzionalità epatica ogni 3 mesi od ogni mese se i risultati sono > 5 volte il limite superiore della norma
- Ecografia epatica ogni anno od ogni 6 mesi in caso di anomalie
- Eseguire un esame fisico per valutare i segni di eccesso di ferro, quali pigmentazione cutanea ed epatomegalia o ascite nelle fasi avanzate della

malattia epatica

- Esami di laboratorio: aminotransferasi, transaminasi aspartica (AST), transaminasi alaninica (ALT). Tempo di protrombina prolungato, albumina bassa, bilirubina sierica alta in caso di grave insufficienza epatica.
- La diagnosi precoce del carcinoma epatocellulare è fondamentale per ottenere esiti favorevoli; lo screening mediante ecografia, fibroscan e valutazione dell'alfa-fetoproteina (AFP) dovrebbe essere eseguito ogni 6 mesi.

Gestione dell'equipe multidisciplinare: trattamento

- Consultazione con un epatologo
- Ottimizzare la chelazione del ferro
- Ottimizzare la somministrazione di agenti antivirali in presenza di epatite virale
- Valutare l'aderenza del paziente alla chelazione
- Informare il paziente/la famiglia sull'importanza di sottoporsi a screening regolari per il carcinoma epatocellulare e fornire informazioni sui centri in cui è possibile effettuare tali esami.

Malattia ossea

Le malattie ossee contribuiscono notevolmente alla morbidità nei soggetti affetti da talassemia e possono essere causate da trasfusioni inadeguate, dall'uso di deferoxamina (DFO), dal mancato raggiungimento del picco di massa ossea e dal progressivo assottigliamento delle ossa negli adulti. Trasfusioni inadeguate possono portare a deformità del cranio e del viso. La riduzione della densità ossea può essere causata dall'espansione del midollo osseo e dal sovraccarico di ferro, dagli effetti della talassemia e da fattori secondari quali disturbi endocrini, epatici e renali, oppure da carenze nutrizionali e mancanza di attività fisica (Casale 2025). La sarcopenia,

Module VII: Gestione dei problemi comuni relativi alla fisiopatologia e al trattamento dell'anemia falciforme e della talassemia trasfusione-dipendente

che porta a fragilità ossea e fratture, può essere un fattore di rischio sottovalutato per le malattie ossee.

Gestione dell'equipe multidisciplinare

- Educare il paziente/la famiglia sulla necessità di un adeguato apporto di calcio nella dieta; la modifica della dieta dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione per raggiungere l'apporto target, integrazione di zinco (Piga 2017).
- Informare il paziente/la famiglia sui cambiamenti da apportare allo stile di vita per promuovere il raggiungimento della massa ossea massima e il mantenimento della densità ossea: smettere di fumare, evitare il consumo eccessivo di alcol, praticare esercizi con carico (UKTS 2023), esporsi alla luce solare.
- Somministrazione tempestiva di trasfusioni di sangue per prevenire deformità irreversibili associate all'espansione del midollo osseo
- Monitorare il DFO per mantenere le dosi entro un intervallo sicuro al fine di ridurre al minimo il rischio di tossicità ossea
- Diagnosi e trattamento tempestivi dell'ipogonadismo e di altre endocrinopatie
- Considerare l'uso di bifosfonati e altri agenti specifici per le ossa nei pazienti con deterioramento della densità ossea/osteoporosi
- Monitorare i livelli di vitamina D dopo i 2 anni ogni 3-6 mesi e somministrare integratori se necessario
- Avviare interventi di prevenzione delle fratture nei soggetti a rischio di cadute, come i pazienti anziani (ad es. educazione alla creazione di un ambiente domestico sicuro, esercizi/terapia per migliorare la forza/massa muscolare).

Dolore osseo

Il dolore osseo è un disturbo comune che influisce negativamente sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) nelle persone affette da talassemia. Le zone doloranti comprendono la parte bassa della schiena, la parte centrale della schiena, le gambe e la testa, e possono essere localizzate o di natura più generalizzata (Oliveros 2013).

Il dolore può essere acuto o cronico, può essere sottovalutato dagli operatori sanitari e la sua gravità può aumentare con l'età.

Gestione dell'equipe multidisciplinare

- Valutazione del dolore per identificarne la causa, se possibile.
- Valutare la gravità e la frequenza del dolore e la sua interferenza nelle attività quotidiane.

- Somministrare analgesici con un approccio graduale, iniziando con farmaci non oppioidi e antinfiammatori non steroidei e passando a oppioidi potenti se necessario per alleviare il dolore. In alcuni pazienti può essere utile fornire istruzioni e avviare metodi non farmacologici e cognitivi.

Complicanze dentali

La maggior parte delle manifestazioni dentali della talassemia sono gestibili e possono essere prevenute attraverso il monitoraggio e la diagnosi precoce. Purtroppo, in molte aree del mondo la consapevolezza delle complicanze dentali tra i professionisti del settore è limitata. Pertanto, nell'ambito della fornitura di cure di qualità, è essenziale che i dentisti consultino o indirizzino i pazienti a specialisti ematologi quando sono necessari interventi dentali complessi.

Numerose manifestazioni oro-facciali della talassemia, sebbene rare al giorno d'oggi, possono verificarsi (**Riquadro 6**). Sebbene questi cambiamenti non siano necessariamente pericolosi per la vita, sono strettamente legati alla salute generale e alla qualità della vita correlata alla salute.

L'osteonecrosi della mandibola correlata ai farmaci è associata alla terapia antirassorbimento (come i bifosfonati) utilizzata nella TDT e può svilupparsi spontaneamente o in seguito a un intervento chirurgico orale. Prima di iniziare la terapia antirassorbimento, i pazienti devono sottoporsi a uno screening dentale con estrazione dei denti in cattive condizioni, adeguamento delle protesi orali ed essere informati sull'igiene orale e sulla cessazione del fumo. Non esistono prove conclusive dell'efficacia di alcun intervento per la gestione dell'osteonecrosi della mandibola correlata ai farmaci.

Gestione dell'equipe multidisciplinare

- Coinvolgere nella cura del paziente professionisti sanitari di diverse discipline, tra cui ematologi e pediatri.
- Eseguire una valutazione del rischio prima di un intervento odontoiatrico invasivo, seguita da interventi terapeutici personalizzati appropriati.
- Incoraggiare i pazienti/genitori a cercare e mantenere cure dentistiche preventive regolari.
- Consigliare ai pazienti di segnalare il prima possibile eventuali sintomi avversi quali denti mobili, dolore o gonfiore.
- Rafforzare l'igiene orale, compreso l'uso di dentifricio al fluoro.
- Avviare misure di cura urgenti, compresa la terapia antimicrobica, nei soggetti con infezioni dentali acute/ascessi (UKTS 2023; Kumar 2025).

Altre complicanze legate alla salute

La TDT è una malattia complessa con numerosi effetti a lungo termine su vari sistemi dell'organismo (Tabella 5). Questi problemi sono principalmente attribuibili a una gestione non ottimale dell'anemia e/o del sovraccarico di ferro o agli effetti collaterali dei trattamenti (El-Beshlawy 2024). L'elenco delle comorbidità e delle complicanze reali e potenziali nella TDT è lungo, troppo lungo per essere trattato adeguatamente in questo modulo. Si rimanda i lettori agli Standard britannici per la cura clinica dei bambini e degli adulti affetti da talassemia nel Regno Unito e alle Linee guida per la gestione della beta-talassemia trasfusione-dipendente (TDT) della Federazione Internazionale Talassemia per un elenco completo delle complicanze della TDT correlate alla malattia e al trattamento.

Riquadro 6. Manifestazioni oro-facciali

Cambiamenti nelle ossa facciali/mascellari: ingrossamento della mascella superiore, riduzione del seno mascellare/ostruzione nasale, osteonecrosi mascellare correlata ai farmaci
Denti: ritardo nello sviluppo dentale; alterazioni della morfologia dentale, scolorimento dei denti, vari gradi di malocclusione (ad es. morso profondo), carie dentale, migrazione e spaziatura dei denti anteriori superiori, decadimento dentale
Tessuti molli: gengive pallide e mucosa orale, gengive scolorite, gonfiore doloroso delle ghiandole salivari e secchezza delle fauci, lingua dolorante/bruciante
Fonti: Kumar 2025; UKTS 2023

Module VII: Gestione dei problemi comuni relativi alla fisiopatologia e al trattamento dell'anemia falciforme e della talassemia trasfusione-dipendente

Tabella 5. Complicanze comuni della TDT

Complicanza	Eziologia e fattori di rischio	Strategie di gestione
Calcoli biliari	Infezione/infiammazione della cistifellea e delle vie biliari; aumento dell'età	Rimozione della cistifellea tramite laparoscopia
Ulcere alle gambe	Aumento dell'età, sovraccarico di ferro, ipercoagulabilità, splenectomia	Ispezione/screening regolare per manifestazioni dermatologiche o ulcere alle gambe; buona igiene delle ferite, terapia compressiva se appropriata, gestione delle complicanze quali dolore e infezioni. Somministrazione di CSGF. Fornire consigli sui cambiamenti dello stile di vita per favorire la guarigione e ridurre il rischio di recidiva, come camminare regolarmente, evitare traumi alle gambe, usare emollienti. Rinvio al dermatologo o al chirurgo plastico per un innesto cutaneo, se necessario.
Manifestazioni oftalmologiche	Le manifestazioni includono alterazioni della superficie oculare (ad es. secchezza oculare), opacizzazione del cristallino, retinopatia da DFO (ad es. cecità notturna). Le eziologie includono malattie sottostanti, sovraccarico di ferro/terapia chelante del ferro	Rinvio all'oftalmologo, stretto monitoraggio oftalmologico nei pazienti sottoposti a terapia continua con DFO per via endovenosa.
Malattia renale	Calcoli renali causati da un aumento del rischio di ipercalcemia. Disfunzione glomerulare renale dovuta a malattia sottostante/sovraccarico di ferro. La chelazione del ferro può causare danni renali.	Valutazione di routine della funzionalità renale, mensile nei pazienti trattati con DFX. Consultazione con uno specialista nefrologo
Emopoiesi extramidollare	Supporto trasfusionale non ottimale. I sintomi corrispondono alla sede della massa e al suo effetto sugli organi adiacenti.	Aumentare le trasfusioni di sangue per sopprimere l'eritropoiesi inefficace. Somministrazione di idrossiurea, radioterapia a basse dosi, chirurgia decompressiva o masse paraspinali.
Malattia infettiva	HCV e malattie epatiche associate. Grande variabilità dei tipi di infezione a seconda della posizione geografica e dell'accessibilità all'assistenza sanitaria. Altre cause: sovraccarico di ferro, eritropoiesi inefficace, emolisi, anemia, splenectomia, trasfusioni di sangue, trapianto di cellule staminali.	Leucodeplezione delle unità di globuli rossi concentrati. Informare i pazienti splenectomizzati sul maggiore rischio di infezioni, su come evitarle e sulle misure da adottare in caso di infezione. Vaccinazione contro l'HBV, l'influenza, le infezioni da pneumococco e meningococco. Terapia antibiotica profilattica in pazienti sottoposti a splenectomia. Buona igiene personale, disinfezione del sito di flebotomia.
Stanchezza	Trattamento chelante orale, anemia, cause psicosociali.	Incoraggiare un'attività fisica regolare, consigliare ai pazienti di pianificare e dare priorità alle attività quotidiane e bere molta acqua/tè. Agenti farmaceutici: luspatercept

CSGF, fattore di crescita stimolante le colonie; DFO, deferoxamina; DFX, deferasirox; HBV, virus dell'epatite B; HCV, virus dell'epatite C; IV, endovenoso

Riferimenti bibliografici

Ali S, Mumtaz S, Shakir, HA, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Mol Genet Genom Med* 2021; 9:e1788.

Alshurafa A, Soliman AT, DeSanctis V, et al. Clinical and epidemiological features and therapeutic options of avascular necrosis in patients with sickle cell disease (SCD): a cross-sectional study. *Acta Biomed* 2023; 94(5). DOI: 10.23750/abm.v94i5.14603.

American Stroke Association. Sickle cell disease and pediatric stroke risk. 2024. Disponibile qui: Sickle Cell Disease and Stroke | American Stroke Association. Accesso effettuato a marzo 2025.

Arduini GAO, Trovo de Marqui AB. Prevalence and characteristics of priapism in sickle cell disease. *Hemoglobin* 2018; 42:73-77.

Baker C, Grant AM, George MG, et al. Contribution of sickle cell disease to the pediatric stroke burden among hospital discharges of African Americans 1997-2012. *Pediatric Blood Cancer* 2015; 62:2076-2081.

Brandow AM, Carroll CP, Creary S, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Advances* 2020; 4(12):2656-2702.

Brandow AM, DeBaun MR. Key components of pain management for children and adults with sickle cell disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2018; 32:535-550.

Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, et al. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA* 2010; 303:1288-1294.

Carroll CP, Haywood C, Fagan P, Lanzkron S. The course and correlates of high hospital utilization in sickle cell disease: evidence from a large, urban Medicaid managed care organization. *Am J Hematology* 2009; 84:666-670.

Casale M, Baldini M, Giusti A, et al. Growth Abnormalities, Endocrine, and Bone Disease. In: *Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent -Thalassemia (TDT)*, 5th Edition, 2025. Taher AT, et al (ed). Thalassemia International Federation, Cyprus.

Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Advances* 2020; 4:327-355.

Dampier C, et al. AAPT diagnostic criteria for chronic sickle cell disease pain. *Journal of Pain* 2017; 18(5):490-498.

Day ME, Rodeghier M, DeBaun MR. Children with HbS 0 thalassemia have higher hemoglobin levels and lower incidence rate of acute chest syndrome compared

to children with HbSS. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(11):e27352.

DeBaun MR Jordan LC, King AA, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Advances* 2020; 4(8):1554-1588.

De Silva Junior GB, et al. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Journal* 2012; 34(2):156-164.

El-Beshlawy A, Dewedar H, Hindawi S, et al. Management of transfusion-dependent beta-thalassemia (TDT): expert insights and practical overview from the Middle East. *Blood Review* 2024; 63:101138.

Ezenwa MO, Molokie RE, Wang ZJ, et al. Differences in sensory pain, expectation, and satisfaction reported by outpatients with cancer or sickle cell disease. *Pain Management Nursing* 2018; 19:322-332.

Ezenwa MO, Molokie RE, Wilkie DJ, et al. Perceived injustice predicts stress and pain in adults with sickle cell disease. *Pain Management Nursing* 2015; 16:294-306.

Field JJ, Stocks J, Kirkham FJ, et al. Airway hyperresponsiveness in children with sickle cell anemia. *Chest* 2011; 139:563-568.

Forni GL, Giansin B, Musallam KM, et al. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with beta-thalassemia major followed over 50 years. *American Journal of Hematology* 2023; 98:381-387.

Friend A, Settlemeyer TP, Girzadas D. Acute Chest Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 28722902.

Fung EB, Schryver T, Angastiniotis M. Nutrition in thalassemia & pyruvate kinase deficiency: a guideline for clinicians. *Thalassemia International Federation* 2023.

Haywood C, Diener-West M, Strouse J, et al. Perceived discrimination in health care is associated with a greater burden of pain in sickle cell disease. *Journal of Pain and Symptom Management* 2014; 48:934-943.

Howard J, et al. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *British Journal of Hematology* 2015; 169(4):492-505.

Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*, 2017;30:191-201.

Kato G, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *Journal of Clinical Investigation* 2017; 127:750-760.

Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle cell disease: a

Module VII: Gestione dei problemi comuni relativi alla fisiopatologia e al trattamento dell'anemia falciforme e della talassemia trasfusione-dipendente

review. JAMA 2022; 328:57-68.

Kumar N, Hattab FN. Oral and Dental Care. In: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent -Thalassemia (TDT), 5th Edition, 2025. Taher AT, et al (ed). Thalassemia International Federation, Cyprus.

Lanzkron S, et al. The burden of emergency department use for sickle-cell disease: an analysis of the national emergency department sample database. American Journal of Hematology 2010; 85(10):797-799.

Liem RI, Lanzkron S, Coates D, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. Blood Advances 2019; 3:3867-3897.

Makis A, Voskaridou E, Papassotiriou I, Hatzimichael E. Novel therapeutic advances in beta-thalassemia. Biology (Basel) 2021; 10:546. doi: 10.3390/biology10060546.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Addressing sickle cell disease: A strategic plan and blueprint for action. Washington, DC: The National Academies Press, 2022.

Oliveros O, Trachtenberg F, Haines D, et al. Pain over time and its effects on life in thalassemia. American Journal of Hematology 2013 88. doi: 10.1002/ajh.23565.

Opoku-Asare B, Ntim OK, Awere-Duodu A, Donkor ES. Sickle cell disease and antimicrobial resistance: a systematic review and meta-analysis. Infec Dis Rep 2025; 17:32

Origa R, Giancesin B, Zappu A, et al. Luspatercept for transfusion-dependent beta-thalassemia: real-world experience in a large cohort of patients from Italy. Am J Hematol 2025; 100:1651-1655

Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. New England Journal of Medicine 2012; 366:443-453.

Piel FB, Rees DC, DeBaun MR, et al. Defining global strategies to improve outcomes in sickle cell disease: a Lancet Haematology Commission. Lancet Haematolog 2023; 10:e633-686.

Piga A. Impact of bone disease and pain in thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 2017(1):272-277.

Ruffo GB, Russo R, Casini T, et al. Nephrological complications in hemoglobinopathies : SITE Good Practice. J Clinical Medicine 2023; 12:7476

Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. Annals of Internal Medicine 2008; 148(2):94-101

Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent -Thalassaemia (5th edition). Thalassaemia

International Federation 2025. Disponibile qui: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent -Thalassaemia (5th edition – 2025) – TIF

Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Beta Thalassemias. NEJM 2021; 384:727-743

Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of beta-thalassemia in adults. Blood 2018; 132:1781-1791.

Tanabe P, Spratling R, Smith D, et al. Understanding the complications of sickle cell disease. American Journal of Nursing 2019; 119(6):26-35.

Tarim HS, Öz F. Thalassemia major and associated psychosocial problems: a narrative review. Iran Journal of Public Health 2022; 51:12-18.

United Kingdom Thalassemia Society (UKTS). Standards of the Clinical Care of Children and Adults living with Thalassemia in the United Kingdom, 4th Edition. 2023. Disponibile qui Standards-for-the-Clinical-Care-of-Children-and-Adults-Living-with-Thalassaemia-in-the-UK-4th-Edition-2023.pdf.

Walker JM, Farmakis D. Cardiovascular Disease. In: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent -Thalassemia (TDT) 5th Edition, 2025. Taher AT, et al (Ed). Thalassemia International Federation, Cyprus.

Yawn BP, Buchanan GR, Afeniyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA 2014; 10:1033-1048.

Punti riassuntivi

- Riconoscere le sfide che devono affrontare le persone affette da anemia falciforme e talassemia trasfusione-dipendente può contribuire a migliorare la qualità della vita e il benessere emotivo di questi pazienti.
- I pazienti e chi li assiste hanno bisogno di formazione e sostegno per poter gestire la propria salute parallelamente alla loro vita normale.
- I giovani dovrebbero essere sostenuti e incoraggiati ad assumersi la responsabilità della gestione della propria salute e delle scelte in materia di assistenza sanitaria.
- Una valutazione della qualità della vita (QoL) dovrebbe far parte della valutazione periodica dei progressi di ciascun paziente e può essere utile per evidenziare problemi reali e potenziali
- Aiutare i pazienti a definire uno "stile di vita sano" personale significa anche esplorare insieme a loro ciò che li fa sentire bene e ciò che li rende felici
- I pazienti più anziani, indipendentemente dalla gravità dei sintomi legati alla malattia e al trattamento, sperimentano continuamente un certo grado di deterioramento cronico degli organi terminali, il cui tasso è determinato dal genotipo della loro malattia, dal background genetico, dallo stile di vita, dall'accesso all'assistenza sanitaria e dall'ambiente.

Modulo VIII: Fornire supporto ai pazienti e ai loro caregiver

Contents:

- A Effetti della malattia e del trattamento sulla qualità della vita correlata alla salute
 - i) Nei bambini e negli adolescenti
 - ii) Nei pazienti adulti
 - iii) Pazienti e caregiver
- B Promozione di uno stile di vita sano
- C Alimentazione
- D Passaggio dai servizi sanitari pediatrici a quelli per adulti
- E Sfide negli anziani affetti da anemia falciforme e talassemia trasfusione-dipendente

Riferimenti bibliografici

Effetti della malattia e del trattamento sulla qualità della vita correlata alla salute

Sebbene i pazienti affetti da anemia falciforme (SCD) e talassemia trasfusione-dipendente (TDT) trattati in modo ottimale possano ora aspettarsi una vita e uno stile di vita quasi normali, a livello globale il trattamento e l'assistenza sono subottimali in molti Paesi. La vita delle persone affette da queste malattie è influenzata da fattori socioculturali e socioeconomici che possono aggravare l'impatto della malattia, in particolare per coloro che appartengono a minoranze razziali ed etniche (National Academy of Sciences 2022). Le complicanze associate alla malattia e al trattamento possono influire sulla salute mentale delle persone affette da SCD o TDT, aumentando il rischio di depressione e mettendo a dura prova le loro capacità di affrontare la malattia. Nei bambini e negli adolescenti, il rendimento scolastico può essere compromesso, mentre negli adulti possono esserlo le prospettive di lavoro e il mantenimento dell'occupazione. Pertanto, la fornitura di assistenza psicosociale è una componente essenziale dell'assistenza olistica per le persone affette da disturbi dell'emoglobina. Può aiutare le persone e chi le assiste ad affrontare l'impatto emotivo del loro disturbo, ridurre l'ansia e la depressione e migliorare la qualità della vita (QoL) (UKTS 2023).

Tutti i membri dell'équipe multidisciplinare dovrebbero tenere conto delle esigenze psicosociali, antropologiche e di sostegno di questi pazienti. Inoltre, nel fornire assistenza, è necessario tenere in considerazione il contesto familiare e lo stadio di sviluppo/di vita dell'individuo, al fine di garantire che le raccomandazioni relative all'assistenza e al trattamento siano personalizzate e adeguate a ciascun paziente. Oltre ai sintomi fisici e psicosociali del disturbo e al suo impatto sulla famiglia, sulle relazioni, sul benessere emotivo e sulla qualità della vita, il bambino o l'adulto deve anche affrontare trattamenti invasivi, complessi e impegnativi, frequenti visite ospedaliere e una dipendenza permanente dai servizi sanitari.

La diagnosi di SCD, combinata con uno status socioeconomico più basso, può influire negativamente sui risultati. Le complicanze legate alla malattia possono influire sulla salute mentale delle persone affette da SCD, aumentando il rischio di depressione e sovraccaricando le risorse disponibili per affrontare la malattia. I disturbi depressivi negli adolescenti e negli adulti affetti da SCD variano dal 20% al 57% e dal 6% al 29% riferisce disturbi d'ansia, percentuali superiori a quelle della popolazione generale (Treadwell 2023). I bambini e gli adolescenti

possono avere difficoltà a raggiungere i loro obiettivi scolastici e gli adulti possono avere difficoltà a mantenere un impiego. Per alcuni, convivere con la SCD è simile a vivere episodi ricorrenti di trauma psicologico (Wilson 2023).

Non sorprende che la talassemia, in particolare la TDT, e i trattamenti per la talassemia (cioè trasfusioni e terapia chelante) possano avere un impatto considerevole sulla qualità della vita degli adulti. Rispetto alla popolazione generale, gli adulti con TDT hanno ottenuto punteggi peggiori in termini di qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) dal punto di vista fisico, emotivo e sociale (Gan 2016; Scalone 2008). Inoltre, l'ansia, la depressione e le barriere percepite al trattamento, comprese le difficoltà e le spese associate al trattamento in corso, sono significativi fattori predittivi negativi del livello di HRQoL nei pazienti adulti (Maheri 2020).

Bambini e adolescenti

I bambini sono vulnerabili ai problemi emotivi e comportamentali a causa delle condizioni stressanti che vivono. Ad esempio, i bambini in età scolare possono perdere giorni di scuola a causa dei programmi terapeutici o degli effetti collaterali della malattia, il che porta a complicazioni comportamentali. Un problema psicosociale spesso trascurato che influisce sulla qualità della vita dei bambini e degli adolescenti è lo stigma di avere SCD o TDT. La paura di essere discriminati può interferire con il desiderio di un bambino di far parte di un gruppo scolastico o sociale.

Alcune strategie per migliorare la qualità della vita e ridurre i sentimenti di depressione e isolamento nei bambini e negli adolescenti includono interventi psicologici relativamente semplici, come

- insegnare ai bambini la malattia e il trattamento in modo adeguato alla loro età,
- mostrare tecniche per gestire lo stress e promuovere esercizi di rilassamento,
- fornire aiuto per controllare le emozioni negative,
- incoraggiare le interazioni e la comunicazione con amici e coetanei,
- aiutare a programmare le visite mediche e le trasfusioni in modo da non interferire con la scuola e le attività sociali.

Anche i programmi di auto-aiuto disponibili su Internet possono essere utili per aiutare i giovani pazienti ad affrontare meglio la loro situazione.

Gli adolescenti e i giovani adulti possono sperimentare una riduzione della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) dovuta al ritardo nella crescita e nella pubertà o

Modulo VIII: Fornire supporto ai pazienti e ai loro caregiver

all'isolamento sociale. Se si sospettano problemi cognitivi o di sviluppo, è necessario rivolgersi a uno psicologo clinico e, se necessario, a un neuropsicologo specializzato.

Adulti

Negli adulti, l'ansia, la depressione e le barriere percepite al trattamento, comprese le difficoltà e le spese associate al trattamento in corso, sono significativi fattori predittivi negativi del livello di qualità della vita (Maheri 2020).

Gli interventi per aiutare gli adulti ad affrontare la loro situazione includono:

- Screening di routine e domande su sentimenti di depressione, ansia e altri fattori sociali e comportamentali determinanti per la salute.
- Informarsi su eventuali difficoltà finanziarie, compreso il pagamento dei farmaci, e indirizzare il paziente alle risorse finanziarie appropriate.
- Rivolgersi all'assistente sociale o al case manager per assistenza in materia di assicurazione sanitaria, organizzazione dei viaggi, alloggio e questioni relative all'occupazione.

La valutazione della qualità della vita dovrebbe essere parte integrante della valutazione periodica dei progressi di ciascun paziente. Per valutare la qualità della vita sono disponibili diversi strumenti facili da utilizzare e convalidati da studi clinici. I risultati della valutazione dovrebbero essere condivisi con i membri dell'equipe multidisciplinare al fine di individuare problemi reali e potenziali e sviluppare interventi adeguati. Esempi di strumenti sono:

- TranQoL (questionario sulla qualità della vita dei pazienti trasfusione-dipendenti)
- PedsQL TM (inventario della qualità della vita pediatrica TM)
- Strumento per la valutazione della qualità della vita dell'Organizzazione mondiale della sanità
- SF-36 (strumento di indagine abbreviato per misurare la qualità della vita correlata alla salute).

Gli individui e i loro caregiver devono affrontare continue sfide fisiche e psicosociali, alcune delle quali riguardano il recupero da parte di questi individui della responsabilità di migliorare e salvaguardare la propria salute e di raggiungere e mantenere un rapporto di parità nella propria assistenza. La responsabilizzazione del paziente è definita come un processo attraverso il quale le persone acquisiscono un maggiore controllo sulle decisioni e sulle azioni che riguardano la loro salute (Organizzazione mondiale della sanità). La responsabilizzazione dei pazienti attraverso interventi educativi personalizzati, instaurazione di una comunicazione bidirezionale aperta

in cui viene enfatizzato l'ascolto piuttosto che l'azione da parte del professionista sanitario, coinvolgimento attivo dei pazienti nella loro cura, riconoscimento delle preferenze e dei valori dei pazienti sono esempi di sostegno alla responsabilizzazione dei pazienti (Wakefield 2018). In quest'ottica, anche riconoscere quando i pazienti non desiderano la completa onestà nel contesto di una malattia che limita la vita è importante in termini di responsabilizzazione (Fig.1). Consentire ai pazienti e ai loro caregiver di partecipare attivamente al processo decisionale e alla gestione della salute è fondamentale per rafforzare la loro identità e sostenerli nel loro percorso.

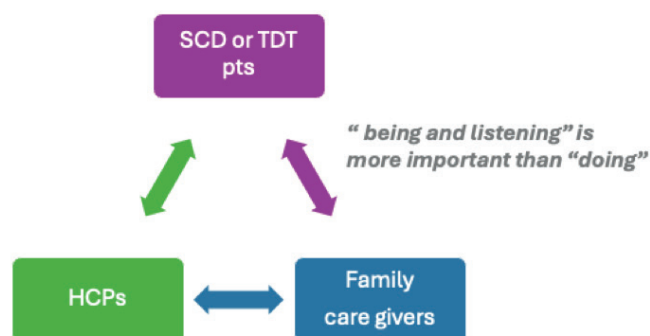


Figura 1. Responsabilizzare i pazienti durante il loro percorso, mantenendo una comunicazione funzionale tra pazienti, operatori sanitari (HCP) e familiari/caregiver (Wakefield 2018).

Pazienti e caregiver

La diagnosi di SCD o TDT in un bambino è un momento difficile per le famiglie, che dovrebbero ricevere un sostegno adeguato per poter discutere eventuali questioni o problemi che potrebbero incontrare.

Le difficoltà di salute mentale riscontrate dai caregiver dei bambini affetti da SCD o TDT non sono state studiate in modo approfondito. Alcune di queste difficoltà sono:

- Vedere un bambino stare male, soffrire o provare dolore in qualsiasi modo
- Problemi finanziari e psicologici
- Natura cronica della SCD e della TDT
- Programmi e complicanze dei trattamenti
- Mancanza di una rete di sostegno sociale/contatti sociali
- Mancanza di servizi sanitari adeguati
- Incertezza sul futuro del paziente
- Superare lo stigma della SCD e della TDT presente in alcune culture

Modulo VIII: Fornire supporto ai pazienti e ai loro caregiver

- Senso di colpa per prendersi cura di un figlio malato e non trascorrere abbastanza tempo con gli altri membri della famiglia (Punaglom 2019; Yousuf 2022).

Strategie a sostegno dei genitori e dei caregiver:

- Impegnarsi per instaurare un rapporto solido e di fiducia con i genitori/caregiver
- Accertarsi che i genitori/caregiver abbiano una comprensione adeguata della SCD e della TDT
- Indirizzare i genitori/caregiver verso gruppi di sostegno e incoraggiarli a praticare la spiritualità e la religiosità, se queste attività sono importanti per loro
- Indirizzare i genitori/caregiver a fonti di informazione relative all'assistenza finanziaria

Promozione di uno stile di vita sano

Uno stile di vita sano è importante: uno stile di vita sano per le persone affette da SCD o TDT significa anche gestire la malattia. Entrambe le malattie possono essere gestite bene quando il paziente/caregiver comprende l'importanza di ricevere cure mediche regolari e di attenersi ai programmi terapeutici e trasfusionali per ridurre il rischio di sviluppare complicanze. Altri aspetti di uno stile di vita sano sono mantenere aggiornate le vaccinazioni, seguire una dieta equilibrata (vedere la sezione successiva), fare esercizio fisico, interagire con le persone e contribuire alla società (Angastiniotis 2025).

Vaccinazioni: i bambini piccoli, i bambini più grandi e gli adolescenti devono ricevere le vaccinazioni previste dal calendario vaccinale e qualsiasi altro vaccino raccomandato dal proprio medico di base. Gli adulti dovrebbero sottoporsi regolarmente alla vaccinazione antinfluenzale.

Esercizio: l'attività fisica regolare fa parte di uno stile di vita sano e contribuisce a migliorare la salute. Alcuni tipi di esercizio fisico intenso potrebbero non essere praticabili, ma la maggior parte dei bambini e degli adulti può svolgere attività fisiche moderate come andare in bicicletta, correre, camminare, fare yoga e nuotare.

Relazioni: gli adolescenti e i giovani adulti potrebbero non intraprendere relazioni intime per paura di essere visti in modo diverso. Tuttavia, avere e partecipare a relazioni di sostegno è una parte importante della vita. Gli amici, compresi i colleghi di lavoro, i compagni di classe e i familiari, possono aiutare a gestire la SCD e la TDT e ad affrontare lo stress della vita quotidiana.

Istruzione: frequentare la scuola o l'università è un passo utile verso l'integrazione sociale. Il sostegno della famiglia e un buono stato clinico aiutano il paziente

Riquadro 1. Strategie per aiutare i pazienti, le famiglie e i caregiver a convivere meglio con la SCD e la TDT

- I membri dell'équipe multidisciplinare devono essere consapevoli dell'importanza delle influenze culturali sulla salute.
- Le esigenze psicosociali e le sfide che le persone colpite devono affrontare nel corso della loro vita dovrebbero essere considerate prioritarie al fine di fornire un'assistenza completa ed efficace
- È opportuno garantire un supporto psicologico specialistico nei momenti cruciali, quali la diagnosi iniziale, la prima trasfusione, la pubertà, il passaggio all'assistenza per adulti e altri eventi importanti della vita, quali l'ammissione all'università, il primo impiego, il matrimonio, la gravidanza e la genitorialità.
- È necessario offrire ai pazienti l'opportunità di incontrarsi in gruppi di supporto specialistici facilitati.
- Eventuali cambiamenti nel trattamento devono essere discussi con il paziente/caregiver in modo esaustivo, fornendo le motivazioni e le ragioni di tali cambiamenti. Dovrebbero essere discussi in modo esauriente anche i benefici e gli svantaggi delle diverse opzioni terapeutiche.
- Quando si comunicano notizie difficili al paziente, dovrebbero essere presenti e coinvolte reti di sostegno. L'équipe multidisciplinare dovrebbe essere consapevole e preparata alla possibilità che il paziente sviluppi depressione, pensieri suicidi e comportamenti autolesionistici in risposta a cattive notizie.

ad avere successo negli studi. Alcuni Paesi forniscono assistenza finanziaria per le spese scolastiche agli studenti affetti da SCD o TDT.

Sentirsi bene con se stessi (ovvero essere felici, soddisfatti, avere uno scopo nella vita e autostima) ed essere integrati socialmente sono componenti importanti del benessere generale. L'isolamento sociale, l'emarginazione e la discriminazione, percepiti o reali, sono associati a scarsi risultati psicosociali e di salute mentale.

Altre azioni per sostenere i pazienti nella scelta di uno stile di vita sano:

- Incoraggiare il paziente ad assumersi la responsabilità del proprio stato di salute (ad es. assumendo i farmaci come prescritto, adottando misure per evitare infezioni)
- Incoraggiare il paziente a cercare attività che rafforzino la sua crescita spirituale
- Lavorare con il paziente per identificare gli eventi che causano stress e le azioni che possono aiutare a ridurre lo stress nella sua vita quotidiana (ad es. identificare e perseguire attività che portano gioia, tecniche di rilassamento con respirazione profonda, ascoltare cassette audio rilassanti, parlare con un consulente)
- Aiutare il paziente a definire uno "stile di vita sano" personale: cosa lo fa sentire bene e cosa lo rende felice, e a concedersi qualche piccolo piacere ogni tanto.

Modulo VIII: Fornire supporto ai pazienti e ai loro caregiver

Nutrizione

L'importanza di un'alimentazione nutrizionalmente equilibrata è ampiamente sottovalutata nella SCD e nella TDT e in un numero considerevole di pazienti può verificarsi un deficit nutrizionale. La malnutrizione in queste popolazioni varia notevolmente a seconda del Paese di origine, con i Paesi a basso e medio reddito che presentano la più alta prevalenza di malnutrizione (Fung 2023). La malnutrizione ha numerose e gravi conseguenze, quali ritardi nella crescita, ritardi nello sviluppo puberale, funzione immunitaria e secrezione di insulina inadeguate e alterazioni del profilo lipidico (Fung 2023). Nella SCD, le carenze di micronutrienti sono state associate a un aumento degli episodi di dolore acuto (Darbari 2020). Una dieta adeguata, sia in termini di apporto calorico che di qualità alimentare (ovvero contenuto di micronutrienti), è un prerequisito per una crescita adeguata e il mantenimento di una salute ottimale. Il deficit nutrizionale, d'altra parte, è multifattoriale e può includere fattori culturali ed economici, nonché preferenze e tolleranze individuali.

Una strategia migliorata per il supporto nutrizionale dovrebbe essere parte integrante di un impegno più ampio volto a migliorare il benessere generale di queste persone. Innanzitutto, i dietisti dovrebbero essere membri attivi dell'équipe multidisciplinare che fornisce assistenza.

Avvertenza per le persone affette da TDT. Alcuni alimenti sono naturalmente ricchi di ferro, mentre altri possono essere arricchiti con ferro. Il ferro è presente nella carne, nel pesce e in alcuni ortaggi (ad es. gli spinaci). Altri prodotti, come i cereali e il succo d'arancia, possono contenere ferro aggiuntivo.

Passaggio dai servizi sanitari pediatrici a quelli per adulti

La transizione è definita come il processo mirato e pianificato che risponde alle esigenze mediche, psicosociali, educative e professionali degli adolescenti e dei giovani adulti affetti da patologie croniche e condizioni fisiche particolari nel passaggio da un sistema sanitario incentrato sui bambini a uno orientato agli adulti (Blum 1993). Questo periodo di transizione può essere un momento ad alto rischio di disimpegno nei confronti dei servizi e di mancata aderenza alla terapia. Nella maggior parte dei casi, la transizione corrisponde a cambiamenti fisici, biologici, evolutivi e psicosociali legati all'adolescenza.

Il passaggio dall'assistenza pediatrica a quella per adulti è un processo difficile e incoerente per i giovani affetti da emoglobinopatia. Spesso la transizione è accompagnata da ostacoli quali la mancanza di sostegno e la resistenza

Riquadro 2. Raccomandazioni per ottenere un adeguato apporto nutrizionale

- Screening di routine dei pazienti per malnutrizione/rischio di malnutrizione da parte di operatori sanitari con competenze e formazione adeguate
- Ai pazienti identificati come ad alto rischio di sviluppare carenze nutrizionali dovrebbe essere offerta una valutazione nutrizionale da parte di un dietista o nutrizionista e dovrebbe essere sviluppato un piano di gestione nutrizionale
 - o Nel definire un programma alimentare occorre tenere conto delle variabili che possono influire sullo stato nutrizionale, quali il rischio di infezioni, la disidratazione, la fragilità, i disturbi gastrointestinali e le terapie mediche (trasfusioni, sovraccarico di ferro)
- Misurare regolarmente i parametri relativi alla crescita e all'alimentazione.
- Educare i pazienti/caregiver sull'importanza di una dieta varia e ricca di nutrienti e antiossidanti (frutta e verdura).
- Integratori di zinco per pazienti con carenza di zinco, crescita insufficiente, riduzione della massa ossea Integratori di vitamina D per pazienti con carenza di vitamina D
- Un integratore multivitaminico/minerale quotidiano può essere utile in alcuni pazienti, ma non deve sostituire un'alimentazione equilibrata, sana e ricca di sostanze nutritive.

da parte del giovane. Di conseguenza, il giovane spesso non si presenta agli appuntamenti di follow-up con il nuovo servizio sanitario e può tornare dai medici pediatri o rivolgersi ai servizi di pronto soccorso. Gli appuntamenti mancati possono portare a complicazioni irreversibili e prevenibili e persino alla morte (Bell 2007).

I giovani possono provare preoccupazioni nell'affrontare il passaggio all'assistenza per adulti. Alcune di queste preoccupazioni sono legate all'abbandono del medico pediatrico, all'incontro con nuovi medici, alla competenza e all'esperienza dei nuovi medici, alla continuità dell'assistenza e alla flessibilità del processo di transizione, compresa un'adeguata preparazione da parte dei medici (Bryant 2011). Lo studio condotto da Bryant ha rivelato che i giovani provavano sentimenti di tristezza e paura dell'ignoto riguardo al passaggio a un ambiente adulto sconosciuto. Alcuni giovani hanno ammesso di sentirsi spinti a passare all'assistenza sanitaria per adulti senza un'adeguata preparazione alla transizione (Bryant 2011). D'altra parte, i genitori possono essere riluttanti a cedere il controllo sull'assistenza medica dei giovani e nutrire preoccupazioni riguardo all'aderenza dei giovani alla terapia farmacologica dopo il passaggio all'assistenza sanitaria per adulti.

Per facilitare il processo di transizione, Bryant (2011) raccomanda di avviare un dialogo con i giovani adulti molto prima che il trasferimento all'assistenza per adulti abbia effettivamente luogo, già a partire dai 12 anni (UKTS 2023). A causa dei sentimenti di isolamento che possono insorgere durante il processo di transizione, può

Modulo VIII: Fornire supporto ai pazienti e ai loro caregiver

essere utile il mentoring tra pari, in cui un coetaneo più grande ed esperto fornisce sostegno e guida. L'infermiere specializzato è nella posizione ideale per avviare un'assistenza e un'educazione coerenti in questo contesto. Per ottenere i migliori risultati, l'équipe multidisciplinare dovrebbe investire tempo e impegnarsi a favore dei pazienti e delle famiglie durante la transizione.

Il programma "Got Transition" (White 2020) raccomanda i seguenti interventi per sostenere i giovani adulti e i loro genitori/caregiver nella transizione verso un fornitore di assistenza sanitaria per adulti. Suggerimenti per l'attuazione di una transizione personalizzata e completa sono forniti nella **Tabella 1**.

I suggerimenti tratti dalla letteratura infermieristica su come aiutare i pazienti giovani ad adattarsi alle cure per adulti includono:

- Pianificare una parte della visita medica senza la presenza dei genitori/caregiver per sviluppare l'autonomia sanitaria
- Incoraggiare l'espressione delle paure e delle ansie legate alla transizione
- Fornire informazioni su diagnosi, trattamento e misure preventive direttamente ai giovani adulti per incoraggiarli ad assumersi la responsabilità della cura di sé stessi
- Incoraggiare la partecipazione dei giovani adulti alle discussioni relative alle decisioni terapeutiche (Bryant 2011).

Tabella 1. Raccomandazioni per facilitare il passaggio dall'assistenza pediatrica a quella per adulti

Übergangsphase	Actions
Valutazione della preparazione alla transizione	Effettuare valutazioni periodiche sulla preparazione alla transizione, a partire dai 14-16 anni circa, per identificare e discutere con i giovani e i genitori/tutori le loro esigenze in materia di cura di sé e le modalità di utilizzo dei servizi sanitari. Offrire formazione e risorse sulle competenze necessarie individuate attraverso la valutazione della preparazione alla transizione.
Pianificazione della transizione	Sviluppare e aggiornare regolarmente il piano di assistenza, inclusi i risultati della valutazione dello stato di preparazione, gli obiettivi del giovane e le azioni prioritarie, il piano di assistenza infermieristica, la sintesi medica e il piano di assistenza di emergenza. Personalizzare il piano in modo da riflettere le preferenze personali e culturali. Preparare il giovane e il genitore/caregiver a un approccio adulto all'assistenza, inclusi i cambiamenti legali nel processo decisionale, nella privacy e nel consenso, nell'auto-tutela e nell'accesso alle informazioni. Stabilire la necessità di un supporto decisionale e, se necessario, indirizzare verso risorse legali. Pianificare con il giovane il momento ottimale per il trasferimento ai servizi per adulti. Tenere conto delle preferenze culturali durante tutta la pianificazione della transizione.
Trasferimento delle cure	Preparare i documenti per il trasferimento, compresa la valutazione finale dello stato di preparazione alla transizione, il piano di assistenza con gli obiettivi della transizione, le relazioni mediche e infermieristiche e i documenti legali (se necessari). Confermare il ruolo del pediatra nell'assistenza fino a quando il giovane non viene visitato da un medico per adulti.
Follow-up della transizione	Contattare il giovane e/o il genitore/tutore per confermare la presenza al primo appuntamento con l'adulto. Confermare il completamento del trasferimento con l'assistente sanitario.

Adattato da: White 2020

Modulo VIII: Fornire supporto ai pazienti e ai loro caregiver

Sfide negli anziani affetti da anemia falciforme e talassemia trasfusione-dipendente

Grazie a trattamenti standardizzati consolidati e ai progressi nella comprensione della SCD e della TDT, si è osservato un miglioramento significativo nella sopravvivenza dei pazienti affetti da questi disturbi dell'emoglobina. Tuttavia, le complicanze legate all'età associate sia alla SCD che alla TDT, che in passato erano rare, stanno ora emergendo e rappresentano una sfida per gli operatori sanitari, per le persone affette da queste patologie e per chi se ne prende cura (Tabella 2). Uno studio longitudinale su pazienti affetti da SCD ha dimostrato che circa la metà dei pazienti nella quinta decade di vita presentava una qualche forma di danno irreversibile a polmoni, reni, cervello, retina o ossa che influiva in modo significativo sulla loro qualità di vita (Powars 2005). Ciò indica che i pazienti affetti da questi disturbi, indipendentemente dalla gravità dei sintomi correlati alla malattia e al trattamento, subiscono continuamente un certo grado di deterioramento cronico degli organi terminali, il cui tasso è determinato dal genotipo della malattia, dal background genetico, dallo stile di vita, dall'accesso all'assistenza sanitaria e dall'ambiente (Shet 2019). Allo stesso modo, con l'invecchiamento della popolazione affetta da TDT, stanno aumentando di frequenza complicanze precedentemente poco descritte, come il carcinoma epatocellulare e la fibrillazione atriale (Taher 2018), nonché la fibrosi epatica e la cirrosi (UKTS 2023).

I pazienti anziani affetti da SCD e TDT necessitano di un maggiore sostegno per affrontare le numerose complicanze legate alla malattia che emergono con l'avanzare dell'età, oltre alle condizioni comuni all'invecchiamento fisiologico (Thein 2018). Non solo le sfide incentrate sul paziente, ma anche il ritardo nel riconoscimento della crescente popolazione di anziani affetti da emoglobinopatie e l'insufficienza delle risorse disponibili per la gestione di questi individui fanno sì che essi non ricevano in modo coerente le cure adeguate e appropriate raccomandate (Shet 2019).

I pazienti anziani devono essere monitorati attentamente a intervalli regolari. I pazienti che sono stabili e poi presentano un peggioramento della loro malattia devono essere valutati attentamente per verificare la presenza di nuove comorbidità. La coesistenza di altre malattie croniche, specialmente se scarsamente controllate, può portare a un peggioramento della SCD o della TDT. Come nel caso degli individui anziani senza emoglobinopatia, i farmaci devono essere rivisti regolarmente e le dosi devono essere adeguate in modo appropriato, valutando regolarmente il loro ambiente sociale.

Riquadro 3. Mantenimento della salute raccomandato e gestione ambulatoriale degli anziani con disturbi dell'emoglobina

- Fornire un'educazione adeguata all'età dei pazienti e dei caregiver.
- Somministrazione delle vaccinazioni appropriate
- Screening annuale per malattie trasmissibili per via ematica (epatite C, HIV) in pazienti trasfusione-dipendenti
- Screening e prevenzione delle complicanze croniche (sovraccarico di ferro, malattie cerebrovascolari, ipertensione polmonare)
- Valutazione oftalmologica annuale per la retinopatia
- Valutazione della salute delle ossa e delle ulcere alle gambe
- Valutazione dello stress e della depressione
- Valutazione del dolore e dell'uso di narcotici
- Valutazione dei parametri ematici allo stato stazionario e misurazioni fisiologiche (saturazione dell'ossigeno, pressione sanguigna)

Fonte: Thein 2017

Modulo VIII: Fornire supporto ai pazienti e ai loro caregiver

Tabella 2. Complicanze nei pazienti anziani	
Complicanze legate all'età	Gestione
Qualsiasi complicanza clinica	Monitoraggio attento e regolare dei pazienti anziani per garantire una diagnosi precoce e un intervento tempestivo. Rinvio a specialisti.
Le malattie cardiovascolari rimangono una causa significativa di morbidità; le aritmie stanno diventando più diffuse negli adulti che hanno manifestato un sovraccarico di ferro in passato.	Fornire informazioni sui segni/sintomi delle malattie cardiovascolari e su quando ricorrere alle cure mediche. Trattamento delle aritmie secondo la prassi standard nella popolazione generale.
Le malattie ossee sono causate da numerosi fattori e sono correlate a una significativa diminuzione della qualità della vita dei pazienti a causa del dolore e delle limitazioni nella mobilità.	Supplementazione di vitamina D, calcio e bifosfonati. Fisioterapia. Valutazione del dolore e dell'impatto sulle attività quotidiane; aiutare i pazienti a stabilire le priorità delle attività, assumere analgesici secondo prescrizione medica
Rischio di cancro (carcinoma epatocellulare, altri tumori solidi ed ematologici)	Fornire al paziente/caregiver informazioni sui rischi; consigliare di sottoporsi a controlli regolari e a test di screening/diagnosi precoce del cancro. Trattamento come nella popolazione generale.
Disfunzione renale	Valutare la presenza di comorbidità quali ipertensione e diabete. È fondamentale una diagnosi precoce monitorare regolarmente la funzionalità renale; monitorare la dose e il tipo di chelazione. Rinvio all'équipe di nefrologia. Potrebbe essere necessaria una terapia sostitutiva renale.
Anemia	Valutare i livelli di emoglobina; valutare le cause sottostanti escludendo la diagnosi primaria. Supplementazione di vitamina B12, valutare l'apporto nutrizionale e correggere le carenze;
Polmonare	Valutare la ridotta tolleranza all'esercizio fisico, chiedere se la respirazione durante il sonno è disturbata. Test di funzionalità polmonare, screening per altre cause (ad es. cancro ai polmoni).
Ictus, attacchi ischemici transitori	Valutare i fattori di rischio sottostanti (diabete, iperlipidemia, ipertensione, fibrillazione atriale); trasfusione di sangue (SCD).
Dolore cronico	Valutare il tipo, l'intensità, la localizzazione, l'uso attuale di analgesici e l'effetto. Consultare uno specialista del dolore. Regolare/aggiungere analgesici, oppioidi per ottenere sollievo/ripristinare la qualità della vita.
Adattato da: Motta 2020; Shet 2019	

Modulo VIII: Fornire supporto ai pazienti e ai loro caregiver

Riferimenti bibliografici

Angastiniotis M, Fung EB. Lifestyle and Quality of Life. In: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent -Thalassemia (TDT) 5th Edition, 2025. Taher AT, et al (ed). Thalassemia International Federation, Cyprus.

Bell L. Adolescents' dialysis patient transition to adult care: a cross-sectional survey. *Pediatric Nephrology* 2007; 22:720-726.

Blum RW, Garell DM, Hodgman CH, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *Journal of Adolescent Health* 1993; 14:570-576.

Bryant R, Young A, Cesarioo S, Binder B. Transition of chronically ill youth to adult health care: experience of youth with hemoglobinopathy. *Journal of Pediatric Health Care* 2011; 25:275-283.

Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: definition, pathophysiology, and management. *European Journal of Haematology* 2020; 105:237-246.

Fung EB, Angastiniotis M. Nutrition. In: Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent -Thalassemia (TDT) 5th Edition, 2025. Taher AT, et al (ed). Thalassemia International Federation, Cyprus.

Gan GG, Hue YL, Sathar J. Factors affecting quality of life in adult patients with thalassaemia major and intermedia. *Ann Acad Med Singapore*. 2016; 45: 520-523.

Maheri M, Rohban A, Sadeghi R, Joveini H. Predictors of quality of life in transfusion-dependent thalassemia patients based on the PRECEDE model: a structural equation modeling approach. *J Epidemiol Glob Health*. 2020; 10(2): 157-163.

Motta I, Mancarella M, Macron A, Vicenzi M, Cappellini MD. Management of age-associated medical complications in patients with -thalassemia. *Expert Review in Hematology* 2020; 13:85-94.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Addressing sickle cell disease: A strategic plan and blueprint for action. Washington, DC: The National Academies Press 2022.

Powars DR, Chan LS, Hiti A, et al. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine* 2005; 84:363-376.

Punaglom N, Kongvattananon P, Somprasert C. Experience of parents caring for their children with thalassemia: challenges and issues for integrative review. *The Bangkok Medical Journal* 2019; 15(1):100-106

Scalone L, Mantovani LG, Krol M, et al. Costs, quality of life, treatment satisfaction and compliance in patients with beta-thalassemia major undergoing iron chelation therapy: the ITHACA study. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 1905-1917.

Shet AS, Thein SL. A growing population of older adults with sickle cell disease. *Clinical Geriatric Medicine* 2019; 35:349-367.

Taher AT. Thalassemia. *Lancet* 2018; 391:155-167.

Thein SL, Tisdale J. Sickle cell disease—unanswered questions and future directions in therapy. *Seminars in Hematology* 2018; 55:51-52.

Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. Sickle cell disease in the older adult. *Pathology* 2017; 49:1-9.

Treadwell MJ. Mental health and psychological resilience in sickle cell disease. *The Lancet Hematology* 2023; 10:E569-E571.

United Kingdom Thalassemia Society (UKTS). Standards for the Clinical Care of Children and Adults Living with Thalassaemia in the UK. 4th Edition, 2023. Disponibile qui [Standards-for-the-Clinical-Care-of-Children-and-Adults-Living-with-Thalassaemia-in-the-UK-4th-Edition-2023.pdf](#). Accesso effettuato a maggio 2025.

Yousuf R, Akter S, Wasek SM, et al. Thalassemia: a review of the challenges to the families and caregivers. *Cureus* 2022; 14(12):e32491.

Wakefield D, Bayly J, Selman LE, et al. Patient empowerment, what does it mean for adults in the advanced stages of a life-limiting illness: a systematic review using critical interpretive synthesis. *Palliative Medicine* 2018; 32:1288-1304

White P, Schmidt A, Shorr J, et al. Six Core Elements of Health Care Transition™ 3.0. Washington, DC: Got Transition, The National Alliance to Advance Adolescent Health, July 2020. Disponibile qui: [Six Core Elements - Transitioning Youth to an Adult Health Care Clinician Package](#). Accesso effettuato a: giugno 2025.

Wilson SR. Mental health disorders are prevalent and influence outcomes in patients with sickle cell disease. *Hematologist* 2023; 20. doi.org/10.1182/hem.V20.6.202366

Notes

Notes

Retro:

Erik Aerts (Zurigo, Svizzera)

Maria-Domenica Cappellini (Milano, Italia)

Lucia De Franceschi (Verona, IT)

Georgiadi Elpida (Atene, GR)

Giada Giuliani (Verona, IT)

Carol Krcmar (Germania)

Luhanga Musumadi (Riad, Arabia Saudita)

Nowell Ngwenya (Dublino, IRL)

Silvia Vitale (Verona, IT)

Datum der Erstellung: 11.2025

Copyright© 2025, HNHCP - Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals

Tutti i diritti riservati