

I tropici in ambulatorio: le emoglobine insolite



Paola Fernicola, Enrico Valletta

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

L'incremento della popolazione pediatrica di immigrazione e dei bambini nati in Italia da genitori immigrati propone al pediatra nuove domande di salute e quadri clinici desueti o poco frequentati negli scorsi decenni: ritardi di crescita di diversa natura, stati carenziali vitaminici (vit. D, B12, acido folico) o marziali, anemie ed emoglobinopatie legate all'ereditarietà per l'elevata frequenza di matrimoni tra consanguinei, ovvero patologie genetiche con più alta prevalenza nei Paesi di origine. Nel mondo, le emoglobinopatie interessano ogni anno oltre 330.000 nuovi nati e sono una causa non trascurabile (3-4%) di mortalità entro i 5 anni di vita [1-4].

Richiamiamo, attraverso alcuni casi reali, qualche elemento clinico-laboratoristico utile a orientarci nella pratica di tutti i giorni.

Caso 1. MS (11 anni) è una ragazza ghanese alla quale sono stati prescritti accertamenti perché ha una familiarità per emoglobinopatia e modesti sintomi aspecifici (scarsa tolleranza allo sforzo fisico e sporadici dolori addominali). Emerge uno stato di grave anemia microcitica (Hb 6,8 g/dl, MCV 77,8 fl), una variante emoglobinica prevalente (HbS 82%) in assenza del normale picco di HbA, HbA2 nella norma e HbF 7,7% (valori normali (VN) 0-1,5). Si tratta di una drepanocitosi omozigote (HbSS) con test di falcizzazione positivo e indici di emolisi cronica anch'essi positivi. Peraltro, la ragazza era stata sempre complessivamente bene, in assenza di episodi dolorosi acuti o crisi emolitiche clinicamente evidenti. Attualmente, è in follow-up clinico-strumentale previsto per la patologia e in terapia con idrossiurea, farmaco che induce la produzione di HbF con funzione protettiva.

MS è affetta da drepanocitosi o anemia falciforme. È causata dalla produzione di una catena beta anomala in stato di omozigosi HbSS (S sta per sickle, che in inglese significa falce) che determina negli eritrociti la forma a falce. È frequente nell'Africa sub-sahariana e in limitate aree del bacino del Mediterraneo (anche in Sicilia e Italia meridionale), del Medio Oriente e del subcontinente Indiano. Allo stato ridotto (non ossigenato) L'HbS è instabile e tende a formare cristalli liquidi che deformano l'eri-

trocita, soprattutto in condizioni di acidosi o disidratazione. La falcizzazione è intensa solo nei soggetti omozigoti con elevata percentuale di HbS. Gli eritrociti falcizzati sono rigidi, bloccano la microcircolazione determinando anossia tissutale, hanno una vita più breve e vengono distrutti nella milza, per cui l'anemia è emolitica. Questi pazienti non hanno problemi nella vita fetale (c'è l'HbF) e neppure alla nascita (la prevalenza di HbF li protegge dalla falcizzazione), ma con il tempo la gran parte dell'emoglobina nei globuli rossi sarà HbS e già nell'arco del primo anno di vita possono presentare una clinica medio-grave con anemia, crisi dolorose, interessamento multiorgano, trombosi e infezioni [5,6].

L'anemia emolitica si accompagna a ittero ed epato-splenomegalia, e le crisi dolorose, spesso localizzate a torace, addome, ossa e articolazioni sono legate all'anossia tissutale conseguente all'ostruzione della microcircolazione e favorite da ridotte pressioni di ossigeno come in alta montagna o in corso di anestesia. Il deterioramento multiorgano interessa cuore, polmoni, apparato digerente, milza, ossa, cute, sistema nervoso e retina. È aggravato dai fenomeni trombotici e dalle infezioni conseguenti all'ipersplenismo con asplenia funzionale e alla ridotta efficacia di tutto il sistema fagocitario. Possono verificarsi crisi emolitiche con grave anemia aplastica in caso di infezione da Parvovirus B19. L'anemia è microcitica con emazie a bersaglio, anisopoichilocitosi, reticolocitosi e test di falcizzazione positivo. L'HbS sarà oltre il 70% dell'Hb totale, in assenza di HbA e con una percentuale variabile di HbF.

La gestione dei pazienti con anemia falciforme è molto articolata, e i provvedimenti sono decisi in base alla gravità del quadro clinico in centri con approccio multidisciplinare. È volta alla prevenzione e alla precoce individuazione delle complicanze, alla prevenzione delle infezioni (vaccinazioni e profilassi antibiotica) e alla gestione delle crisi dolorose. Il follow-up prevede controlli oculistici, ORL, cardiologici, ecografici dell'addome e del doppler transcranico.

Caso 2. MM (maschio di 3 anni) proveniente dallo Zaire ha una familiarità per emoglobi-

nopatia (madre con drepanocitosi eterozigote) e apparente scarsa resistenza allo sforzo fisico. Agli esami, presenta un'anemia microcitica: Hb 9,1 g/dl (VN per età 11-13,8), MCV 58,7 fl (VN per età 72-87). All'elettroforesi, HbA2 e HbF sono nella norma, c'è un Hb variante (HbS 38%) compatibile con emoglobinopatia falciforme eterozigote e test di falcizzazione positivo. La concomitante carenza marziale (ferritina 2 µg/l, ferro 22 µg/dl, transferrina 3,87 g/l) poteva spiegare, almeno in parte, la marcata microcitosi non ascrivibile alla sola drepanocitosi eterozigote. Il sequenziamento dei geni globinici alfa e beta ha escluso la presenza di ulteriori difetti. È stata pertanto avviata adeguata integrazione marziale con ottima ripresa sia dei valori di Hb (12,2 mg/dl) che dell'MCV (74,2 fl). Le condizioni del bambino si mantengono buone e il monitoraggio clinico è affidato al suo pediatra.

Siamo di fronte a un'eterozigosi per HbS. Negli eterozigoti la falcizzazione è rara e i bambini restano, generalmente, in buona salute. Tra le rare, anche se gravi, complicanze sono descritte la morte improvvisa durante l'esercizio fisico intenso, l'infarto splenico a elevate altitudini, danni oculari prevalentemente in età adulta e problemi renali (ematuria, ipostenuria). I controlli ematochimici e delle urine possono essere semestrali/annuali; periodica sarà anche la valutazione ecografica della splenomegalia e della eventuale colelitiasi. I genitori devono essere istruiti sulla pronta individuazione di possibili crisi emolitiche e degli eventi infettivi e sulla prevenzione della disidratazione (causa di emolisi) in corso di gastroenterite. Sono sconsigliati i soggiorni in alta quota e l'attività fisica intensa in soggetti non allenati. In epoca preconcezionale è possibile lo screening di coppia.

Caso 3. DP è un bambino senegalese con familiarità per emoglobinopatia che, a 7 mesi di vita, presenta una microcitosi senza anemia (Hb 11,5 g/dl, MCV 68,6 fl). All'elettroforesi che evidenzia HbA 14,2%, HbA2 2,8%, HbF 40%, HbS 40% - quadro compatibile con emoglobinopatia falciforme e difetto beta-talassemico associato - fa seguito il sequenziamento dei geni alfa- e beta-globini-

ci che conferma la doppia eterozigosi per HbS e beta-talassemia (microdrepanocitosi). Oggi DP ha 3 anni, è in follow-up specifico presso il nostro ambulatorio e non ha presentato episodi dolorosi o emolitici acuti.

DP è affetto da microdrepanocitosi, una forma di emoglobinopatia a cellule falciformi presente in alcune aree dell'Africa sub-sahariana e sporadicamente in Medio-riente e nel subcontinente Indiano. È causata da uno stato di doppia eterozigosi (eterozigosi composta) in cui vi è una doppia mutazione dei geni β (HbS/ β -tal), ognuna delle quali ereditata dai genitori. Oltre alla presenza di una Hb anomala, vi è una concomitante riduzione parziale (raramente l'assenza) della produzione di catene beta (β^+ o β^0) con relativo eccesso di catene alfa che tendono a precipitare nei globuli rossi. L'HbS è in percentuale variabile a seconda del difetto talassemico associato (β^+ o β^0), l'HbA2 è lievemente aumentata, con livelli variabili di HbF e, solo nelle forme β^+ , di HbA (che è invece praticamente assente nelle forme β^0). L'anemia è di grado lieve-moderato con discreta microcitosi, cellule a bersaglio e rare cellule falciformi. La gravità di queste forme dipende dalla quantità di HbA prodotta. I pazienti HbS/ β^0 sono clinicamente analoghi ai soggetti HbSS e come tali devono essere seguiti. Le forme HbS/ β^+ hanno un decorso più benigno ma possono presentare episodi dolorosi acuti, eventi cerebrali, crisi aplastiche, splenomegalia e retinopatia proliferativa e anche per loro la gestione complessiva è analoga a quella delle forme HBSS.

Caso 4. DB è un maschietto senegalese e lo conosciamo a poche settimane di vita per una diagnosi prenatale di eterozigosi composta per le varianti HbS e HbC (emoglobinopatia falcizzante). L'indagine genetica su villi coriali era stata avviata perché entrambi i genitori erano portatori di una variante emoglobinica (madre e padre eterozigoti per HbS e HbC, rispettivamente). All'emocromo (età 18 mesi) c'è una lieve anemia (Hb 10,8 g/dl; VN per età 11-13,8) e una modesta microcitosi caratteristica (MCV 67 fl; VN per età 72-87); all'elettroforesi HbA2 3,6%, HbF 5,6%, HbS 41,5% e HbC 42,5%. La bambina è stata inserita in follow-up ambulatoriale specifico e, a 3 anni di età, è in buona salute e non ha ancora presentato episodi di emolisi o dolorosi acuti.

Qui siamo di fronte a una emoglobinopatia falcizzante simile alla drepanocitosi. Anche in questo caso vi è un'eterozigosi composta dei geni β ereditata dai due genitori: HbS e HbC. L'HbSC è più frequente nelle regioni dell'Africa nord-occidentale. Questi pazienti presentano un'anomalia

falcizzante simile a quella della drepanocitosi SS, anche se di solito è più lieve, con modesta anemia emolitica microcitica e moderata reticolocitosi, cellule a bersaglio e rari elementi falciformi. All'elettroforesi vi è una percentuale simile di HbS e HbC, oppure prevale l'HbS in assenza di HbA. La crescita di questi bambini è normale, ma il 2% di loro mostra una malattia più grave, con frequenti crisi vaso-occlusive, rischio significativo di retinopatia, splenomegalia e ipersplenismo.

Caso 5. DA (maschio) proviene dal Burkina Faso e lo conosciamo all'età di 14 anni dopo avere eseguito alcuni esami per familiarità positiva per omozigosi HbC. All'elettroforesi, HbA2 e HbF sono nella norma, il picco della HbA è assente e c'è una variante Hb (89,5%) con caratteristiche di eluizione compatibili con HbC. Dall'emocromo emerge una lieve anemia microcitica (Hb 11,7 g/dl, MCV 72 fl) e il follow-up specialistico prosegue con controlli annuali.

DA è omozigote per la variante HbC, una delle più diffuse nell'Africa occidentale. Lo stato di omozigosi è spesso asintomatico: crescita e sviluppo sono adeguati, l'anemia emolitica è di grado lieve o moderato con livelli di emoglobina compresi tra 9 e 13 g/dl, cellule a bersaglio, sferociti e, raramente, emazie contenenti corpi cristallini con test di falcizzazione negativo. Se concomita microcitosi è necessario escludere una carenza marziale o un' α -talassemia. La variante HbC rappresenta circa il 90% dell'Hb totale in assenza di HbA, ma con HbA2 e HbF normali. Frequenti sono la splenomegalia, la colelitiasi e l'anemia acuta da Parvovirus B19. Questi bambini possono essere seguiti con controlli ematocimici semestrali/annuali, ma i genitori devono essere istruiti riguardo alle possibili (seppur rare) crisi emolitiche e sulla gestione precoce degli eventi infettivi. L'eterozigote HbC ha circa il 30-40% di HbC rispetto al totale e un lieve aumen-

to dell'HbA2, ma è sostanzialmente asintomatico. Possono esserci lieve microcitosi ed emazie a bersaglio. La co-presenza di altri difetti del gene β può condurre a fenotipi clinici da moderati a gravi, mentre l'associazione con un trait α -talassemico non comporta rilevanti problemi clinici.

Le emoglobine "diverse"

La forma più frequente di anemia nel bambino è, nell'esperienza comune, l'anemia sideropenica. Tuttavia, non dobbiamo dimenticare che i disordini ereditari dell'emoglobina – che si esprimono clinicamente con anemia e/o microcitosi – sono le malattie monogeniche più diffuse al mondo. Includono le emoglobinopatie, nelle quali è presente un'alterazione strutturale dell'emoglobina, e le talassemie, caratterizzate da difetti di sintesi (ridotta o assente) di una o più catene globiniche [7-9]. La trasmissione è autosomica recessiva e la sintomatologia è piuttosto eterogenea: nel caso delle varianti strutturali (HbS, HbC ecc.) dipenderà dalle proprietà fisiche dell'emoglobina modificata, mentre nelle talassemie sarà determinata dal grado di sbilanciamento del rapporto delle catene globiniche α/β che, in condizioni normali, è uguale a 1. Naturalmente, nelle emoglobinopatie il genotipo assume fondamentale rilevanza clinica: le forme eterozigoti sono generalmente asintomatiche dando, al più, una modesta microcitosi, mentre nei soggetti omozigoti si può andare da una grave anemia emolitica a una lieve/moderata anemia con splenomegalia. Vi sono inoltre i soggetti con doppia eterozigosi per difetti globinici diversi (es: HbS/HbC) e, anche in questo caso, il fenotipo può avere gravità variabile. Mentre nelle popolazioni mediterranee l' α -talassemia e la β -talassemia sono le più comuni alterazioni di sintesi delle catene globiniche, in popolazioni provenienti da aree geografiche diverse vi è un'elevata incidenza di varianti strutturali dell'emoglobina che possono essere co-ereditate fra

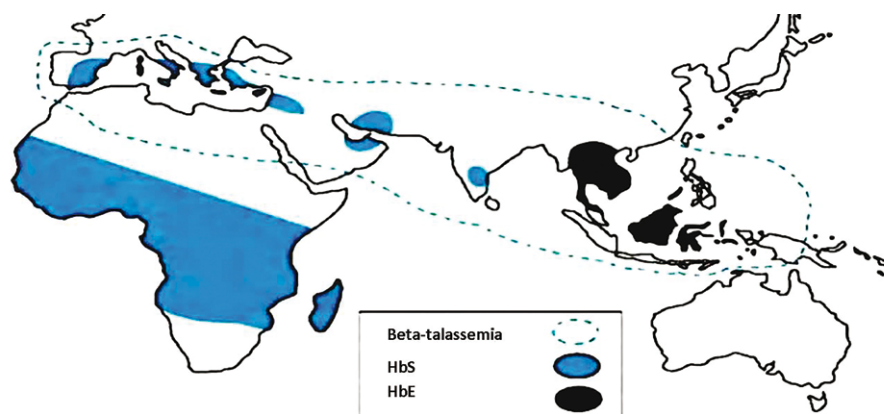


Figura 1. Distribuzione di β -talassemia, HbS e HbE (Modificato da Peters B, slideplayer.com).

loro o insieme a differenti forme di talassemia (Figura 1). Le emoglobinopatie sono di più frequente riscontro nelle aree in cui la malaria è endemica (Africa sub-sahariana, Medioriente, India e Sudest Asiatico) poiché determinano un vantaggio selettivo negli individui eterozigoti: gli eritrociti contenenti Hb anomale risultano meno "ospitali" per i parassiti malarici durante la fase intraeritrocitaria del loro ciclo vitale e conferiscono ai portatori una maggiore resistenza all'infestazione. Esistono circa 800 varianti emoglobiniche. Quelle di più frequente riscontro sono l'HbS, l'HbC, l'HbD e l'HbE, determinate da una singola sostituzione aminoacidica sul gene β -globinico (cromosoma 11).

Per un primo inquadramento diagnostico sono sufficienti l'emocromo, i reticolociti, l'esame citomorfologico dello striscio di sangue periferico, gli indici di emolisi, l'assetto marziale e l'elettroforesi delle emoglobine con il test di falcizzazione. L'individuazione, anche in età neonatale, dei portatori di varianti globiniche ha assunto oggi rilevante importanza per le modificate caratteristiche della popolazione che affinisce ai servizi sanitari [10]. Nei familiari di soggetti portatori di emoglobinopatia nota l'indagine mirata è, a maggior ragione, indicata. All'interno dei diversi gruppi etnici, l'incidenza di bambini con forme gravi di emoglobinopatia può mantenersi ele-

vata come nei Paesi di origine, a causa dei matrimoni tra persone della stessa etnia o tra consanguinei. È quindi utile indagare i bambini che mostrano segni anche sfumati di anemia o che presentano crisi dolorose sospette. In questi pazienti deve essere sempre eseguita l'elettroforesi delle emoglobine soprattutto se l'anemia e/o la microcitosi persistono dopo la correzione di un possibile difetto marziale.

Per le più frequenti varianti emoglobiniche il decorso clinico è ben noto; per altre, come alcune eterozigosi miste (es: l'associazione di HbS o HbC con difetti meno frequenti tipo Hb Lepore, HbD-Punjab ecc.) l'evoluzione, pur se generalmente favorevole, non è comunque sempre prevedibile.

Anche per questo motivo è importante individuare i soggetti eterozigoti che, seppure asintomatici, devono essere informati della opportunità di adeguati screening prenatali di coppia. Tutti i casi di omozigosi o eterozigosi composta andrebbero gestiti in collaborazione con centri ospedalieri specialistici, mentre i casi di eterozigosi semplice, senza altro concomitante difetto globinico, possono essere valutati e istruiti dal pediatra riguardo alle attenzioni generiche da mantenere e alle opportune valutazioni pre-concezionali.

✉ fabio.capello@auslromagna.it

1. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010;115:4331-6.
2. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2012;2:a011692.
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480-7.
4. Amendola G, Di Concilio R, d'Urzo G, et al. I disordini ereditari dell'emoglobina: problemi emergenti. *Area Pediatrica* 2014;15:101-7.
5. AIEOP. Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. 2012. www.aieop.org.
6. Menzato F, Colombatti R, Sainati L. Gestione delle principali urgenze nella drepanocitosi in età pediatrica. *Quaderni acp* 2016;23:74-6.
7. Menzato F, Munaretto V, Colombatti R, et al. Algoritmo diagnostico per l'anemia in età pediatrica. *Quaderni acp* 2017;24:53-61.
8. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2017 Jul 31. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31822-6.
9. Giordano PC. Strategies for basic laboratory diagnostics of the hemoglobinopathies in multi-ethnic societies: interpretation of results and pitfalls. *Int J Lab Hematol* 2013;35:465-79.
10. Colombatti R, Samperi P, Menzato F, et al. Screening neonatale per la malattia drepanocitica: cosa si fa nel mondo, cosa si fa in Europa, perché in Italia? *Quaderni acp* 2017;24:210-3.

Paolo Siani per l'infanzia

Ho accettato l'invito del segretario del PD. Sarò candidato alla Camera dei deputati a Napoli come indipendente nelle liste del PD, mi occuperò di quello che so fare, sanità e infanzia.

Non è stata una decisione facile, non sono un uomo politico e non mi sono mai misurato con il mondo della politica attiva. Ho sempre guardato con rispetto e talora con circospezione quel mondo. Non mi interessano le beghe e le spesso sterili polemiche fra uomini nella politica.

Ma dopo 10 anni entusiasmanti alla guida della Fondazione Polis, che ci hanno visto realizzare tante cose importanti a favore dei familiari delle vittime innocenti della criminalità, dopo 6 anni alla guida dell'Associazione Culturale Pediatri e dopo 35 anni nel Servizio Sanitario Pubblico, prima all'ospedale Cardarelli e poi al Santobono di Napoli, mi viene data l'opportunità di fare meglio e di più. Io penso che sarebbe grave sprecare un'occasione del genere. E dopo lunghe riflessioni e dopo aver condiviso questa scelta con la mia famiglia, i miei amici, i miei colleghi e le associazioni, che in questi anni mi hanno affiancato in un lavoro spesso sotterraneo ma entusiasmante, ho deciso di accettare. Certo mi mancherà il mio lavoro, ma continuerò a stare in contatto con i miei colleghi e con le mie infermiere in ospedale e con tutti i miei amici dell'ACP e continuerò a occuparmi della salute dei bambini.

Nel corso del mio mandato intendo soprattutto perseguire un obiettivo che ritengo tra i più rilevanti nel quadro di una politica per lo sviluppo della Campania e, in generale, del Sud Italia: una significativa riduzione del gap sociale, sanitario ed educativo dei nostri bambini rispetto a quelli che nascono nel Nord Italia o, in generale, in Europa.

Ha recentemente affermato il direttore dell'Iss che «oggi una persona che nasce in Campania, Sicilia o in Calabria ha un'aspettativa di vita fino a 4 anni inferiore. E la peggiore zona in cui nascere è l'area metropolitana di Napoli, dove l'aspettativa di vita è di 8 anni in meno rispetto a un bambino europeo. Una situazione che non può essere risolta con l'attuale governance. Il gap è talmente robusto che queste regioni in sofferenza, praticamente tutto il centro sud, non ce la potranno fare da sole».

Non sarà cosa agevole intervenire per porre rimedio a tali disuguaglianze ma mi impegnerò per portare all'attenzione del Parlamento una serie di provvedimenti che ritengo necessari per ottenere risultati significativi: in primo luogo il sostegno alla genitorialità. Il ritardo dello sviluppo sociale, sanitario ed educativo che si verifica fin dal concepimento e nei primi anni di vita dei bambini, rappresenta il determinante più importante per il mancato sviluppo sociale, individuale e collettivo dei nostri territori, nonché la causa più importante di esclusione e di devianza sociale. Lo svantaggio comincia prima della nascita e va accumulandosi durante tutta la vita. Per questo le azioni per ridurre le disuguaglianze sociali, nella salute, nell'educazione, devono cominciare prima della nascita e devono seguire tutta la vita di un bambino. Un anno, mi do un anno di tempo per capire se dagli schermi della Camera posso provare a realizzare quello in cui credo. Chiedo perciò alla presidente, al consiglio direttivo, al direttore e alla reazione di Quaderni ACP e a tutti i soci di sostenermi in questa nuova avventura, e di aiutarmi a realizzare proposte concrete, possibili a favore dell'infanzia.

Conto sull'appoggio e la collaborazione dell'ACP.

Paolo Siani