

# ***A.L.T “Rino Vullo” Quant’è importante il nostro centro HUB?!***

***14 Ottobre 2017***



Grande partecipazione a questo incontro informativo promosso dall’Associazione ALT “Rino Vullo” di Ferrara che vede la presenza di pazienti provenienti anche da altre regioni (Torino, Veneto, Sicilia, Toscana) per l’importanza dei temi trattati.

Aprono la giornata di incontro i saluti del dott. Carli, in rappresentanza della Direzione generale del S. Anna, il quale conferma l’importanza di essere a sostegno delle Associazioni soprattutto se dimostrano competenza e capacità diventando esse un orgoglio.

L’On. Paola Boldrini rinfranca la grande stima che nutre verso ALT e il suo presidente ed elenca quanto lavoro sia da fare per cercare di consentire ai pazienti talassemici e drepanocitici una omogeneità di cura e presa in carico su tutto il territorio nazionale, per questa motivazione si sta cercando di far approvare un DL che preveda l’accreditamento dei centri e una certificazione univoca.

Prendono la parola rispettivamente il dott. Pirazzoli, presidente Regionale Avis e il Dott. Brugnatti, presidente provinciale Avis. Il primo si concentra sul concetto della gratuità del dono del sangue sottolineando che chi dona lo fa per atto di amore verso il prossimo e non per sentirsi ringraziato per quel dono. L’Emilia Romagna ha una grande storicità del prendersi cura del prossimo forse più di ogni altra regione e ciò deve essere mantenuto. Il secondo ringrazia Alt per il costante impegno e per capacità di coinvolgere tutte le parti (pazienti, medici e donatori).

La chiusura dei saluti vede il commosso intervento della Sig. Vullo, da anni accanto alla nostra associazione, essa ne loda l’operato, la capacità di essere sempre attivi e mai noiosi, loda l’impegno profuso in questi anni dai pazienti che la costituiscono e si dice sicura che lo stesso prof. Vullo che ha convinto negli anni 70, i genitori a costituirne ne sarebbe profondamente orgoglioso.

Il primo intervento medico è della prof.ssa MR Ambrosio su Talassemie e Endocrinopatie. il percorso occasionale tra il DHT e l’endocrinologia è diventato strutturato nella forma, nel personale clinico e negli spazi. L’esperienza di Ferrara essenzialmente è sugli adulti e si trattano per lo più le complicanze da accumulo di ferro. Il ruolo degli ormoni sull’organismo intero è essenziale per il corretto funzionamento degli organi. La prof.ssa si sofferma sulle singole ghiandole partendo dall’Ipofisi. Questa è una ghiandola essenziale in quanto produce ormoni (ACTH, TSH, LH-FSH, GH) che regolano numerosi organi (surrene, tiroide, gonadi, osso e non solo), da notare come questa ghiandola sia molto suscettibile già nei primi anni di vita all’accumulo di ferro. La patologia più comune nei Talassemici è l’ipogonadismo, dovuto ad accumulo di ferro nelle gonadi o nell’ipofisi, che compromette i caratteri sessuali ma che ha anche importanti ripercussioni sulla qualità dell’osso e necessita di trattamenti diversi. Nella donna, si somministra la terapia sostitutiva meglio per via transdermica per eventuale presenza di patologia epatica. Nell’uomo può essere precoce o tardiva; nel primo caso si utilizzano le gonadotropine per indurre la pubertà, nel secondo si utilizza una terapia sostitutiva in gel o intramuscolo. La presenza di una bassa statura può essere determinato da diversi fattori tra cui il deficit dell’asse GH-IGF1 che nell’adulto comporta l’aumento della massa grassa, diminuzione della massa magra, diminuzione della funzione cardiaca, osteoporosi e astenia. Si riscontra una diminuzione di IGF1 anche in presenza di GH normale nel 20-30% dei bambini e nel 54% dei pazienti adulti. La diagnosi si ottiene utilizzando non solo il classico dosaggio ematico, ma con test dinamici, in questo caso stimolazione con GHRH e arginina. In caso di deficit nel bambino si tratta con terapia farmacologica (GH), nei pazienti adulti non ci sono purtroppo linee guida a riguardo. Un quarto della popolazione talassemica ferrarese ha deficit di GH e basso IGF1 non dipendente da GH. Questo stato può compromettere la salute delle ossa.

Per la Tiroide, le patologie sono per lo più di tipo primario cioè sono legate a disfunzioni dalla ghiandola stessa.

Per il surrene si osserva un’ipofunzione dovuta a disfunzione ipofisaria, questa patologia è grave da non sottovalutare e può portare alla morte. E’ necessario dosare il cortisolo nel sangue al mattino tra le ore 7 e

9 quando la produzione è maggiore, il valore normale deve essere tra 15-18 mcq/dl, se inferiore a 15 si rende necessario fare un test dinamico in cui dosare ACTH. Purtroppo, esiste una grande variabilità nella popolazione normale e sono ancora da definire i range di normalità.

Il secondo intervento riguarda le patologie del Rene e Talassemia spiegato dalla dott.ssa Storari. Dopo un accenno alla funzione di filtro, omeostatica (equilibrio idrico, acido-basica) e di produttore di ormoni (eritropoietina, vitD attiva, renina) del rene, la dott.ssa punta l'attenzione sulle dimensioni dell'organo e sulla proteinuria (aumento proteine nelle urine) perché sono un alert per l'incipit della malattia renale. Lo studio della popolazione talassemica, ha messo in evidenza che non ci sono molti pazienti con proteinuria importante, la velocità di filtrazione glomerulare è buona e solamente nell'11% dei pazienti si vede un'alterazione dell'acido urico. Un parametro da valutare con più attenzione è la microalbuminuria che risulta maggiormente alterata nei pazienti. Si possono verificare due diversi tipi di alterazione: quella a carico del tubulo (emodinamica) e quella a carico del glomerulo, cioè l'unità filtrante. I tubuli renali permettono il riassorbimento di sostanze importanti per l'organismo dalla pre urina, in particolare nel tubulo prossimale. Il Ferro è un elemento importante per la funzionalità renale, se è però in eccesso può dare origine alla produzione dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e danneggiare il rene, questo si può correggere con un buon regime trasfusionale e con la chelazione. Quest'ultima può comunque dare degli effetti avversi al rene: se confrontiamo il Desferal e l'Exjade si possono evidenziare un 13% e un 38% di effetti renali rispettivamente, un solo caso di effetti permanenti dovuto al desferal (overdose), mentre per l'exjade si parla di eventi sempre reversibili. In particolare, si osserva l'innalzamento della creatinina la quale è causata prevalentemente da meccanismi d'azione ben specifici che regrediscono sospendendo il farmaco o riducendo la dose. Di conseguenza è bene seguire il paziente nel tempo ed evitare una iperchelazione.

Segue l'intervento del dott. Malaguti che ci illustra le patologie dell'orecchio nella popolazione dei talassemici. I danni uditivi si riscontrano soprattutto a livello dell'orecchio interno e sono danni dovuti prevalentemente all'uso dei chelanti del ferro. Nella popolazione ferrarese si riscontrano anomalie audiologiche in 64 soggetti su 160, questi soggetti sono prevalentemente collocabili nella fascia di età tra i 40 anni in poi, mentre i soggetti più giovani non mostrano problematiche. Nella popolazione generale un calo fisiologico dell'udito si osserva intorno i 50 anni, nei talassemici si anticipa di circa 10 anni anche se non tutti i talassemici mostrano dei cali uditivi ma solo una parte significativa di loro, il che potrebbe essere legato a suscettibilità di base genetica.

La dott.ssa Gamberini e il dott. Govoni riassumono la situazione delle terapie trasfusionali in Ferrara istauratasi dal Settembre 2015 in seguito al passaggio dalla lavorazione post storage con buffy-coat alla lavorazione pre storage senza buffy-coat. In seguito all'evidenza di un accorciamento significativo per circa un centinaio di pazienti, è stato messo in atto un progetto finanziato dalla regione E-R che prevede per i pazienti più critici (90 pazienti) la fornitura da altri SIT della regione di emazie pre-storage filtrate da sangue intero che quindi mantengono il buffy-coat. Sono stati avviati due studi per valutare effettivamente l'efficacia delle due diverse lavorazioni, uno osservazionale e uno definito "Cross Over". Il primo metterà a confronto 3 emocomponenti: SIT-FERRARA (post-storage con buffy-coat), SIT-BO-AVEC (pre-storage senza buffy-coat) e ALTRI SIT regionali (pre-storage con buffy-coat) ed è stato attivato il 26/04/2017. Il secondo, prospettico incrociato, prevede il confronto di due emocomponenti (SIT-BO-AVEC e altri SIT Regionale) e coinvolgerà 40-70 max pazienti che alternativamente riceveranno per 6 mesi l'uno o l'altro emocomponente. Lo studio è passato al vaglio del comitato etico e la sua attivazione non dovrebbe tardare.

Il dott. Govoni dettaglia l'organizzazione dell'aspetto trasfusionale del progetto sangue organizzato dall'E-R per i talassemici di Ferrara. Il supporto trasfusionale da altri SIT della regione al SIT di Ferrara inizia a Marzo 2017 per andare a completo regime a giugno 2017; il tempo è stato necessario per adeguare tutti i SIT alla stessa metodica che era in vigore solamente a Modena. I pazienti sono stati così distribuiti: 32 all'area di Pieve Sestina, 29 Modena, 11 Parma e Reggio Emilia, 10 Piacenza per un totale di 93 pazienti. Ad oggi sono state consegnate 1218 unità complessivamente con le seguenti caratteristiche: volume medio 310 gr, ematocrito medio di 63.91 %, emoglobina media di 20.11 g/dl, emoglobina media per unità paria a 62.35 gr; se consideriamo quest'ultimo parametro si nota come dalla preparazione del SIT-BO-AVEC esso si discosti di ben 8 gr. Le problematiche che si sono riscontrate sono state soprattutto di tipo organizzativo e la perdita in alcuni casi delle caratteristiche qualitative (giorni dal prelievo al donatore).

L'intervento del dott. Reverberi si concentra su quattro studi presentati al congresso della Società Internazionale della Trasfusione del Sangue (ISTB) tenutosi a Copenhagen. Il primo studio è del dott. Higgs, un genetista dell'Università di Oxford. La gravità della beta-talassemia dipende anche dalla presenza o meno

di modificatori genetici diversi dal gene della beta-globina. In alcune forme di beta-talassemia, comuni in estremo oriente, la presenza di un gene per l'alfa-talassemia riduce lo sbilancio fra la produzione di catene beta e alfa e modifica la gravità da T. major a T. intermedia. Con una tecnica di Editing Genomico è possibile inattivare un gene regolatore e diminuire la produzione di catene alfa, come se fosse presente un gene per l'alfa-talassemia. La sperimentazione sull'uomo è vicina. Il secondo studio (Gerusalemme) ha rivelato che la deformabilità dei globuli rossi, necessaria per passare nei capillari più stretti, presenta differenze notevoli fra i donatori di sangue e influenza l'efficacia trasfusionale. Potrebbe diventare un parametro di qualità migliore di quelli oggi disponibili. Il terzo studio (panel internazionale di esperti) riporta le raccomandazioni per la scelta del fenotipo del sangue da trasfondere nei pazienti con emoglobinopatia. Nei pazienti non immunizzati basta rispettare ABO, Rh e Kell. Negli altri potrebbe essere utile cercare un fenotipo il più possibile identico al ricevente. Il quarto studio ha invece riportato l'esperienza olandese sulla creazione di un database nazionale per pazienti con anticorpi irregolari per evitare le reazioni trasfusionali emolitiche ritardate. In Italia un simile registro non esiste ma c'è un'infrastruttura informatica che mette in comunicazione il CNS con tutti i Servizi Trasfusionali che si potrebbe sfruttare a questo scopo arricchendola con queste informazioni.

Nell'ultimo intervento medico, la dott.ssa Gamberini ha fatto una carrellata dei nuovi farmaci chelanti ed innovativi. Tra i primi sono stati ricordati SP-420 in fase 2, ma bloccato per ora a causa di tossicità renale, e il CM1 molto simile all'deferiprone ancora in fase pre clinica. I farmaci innovativi si possono suddividere in: 1) Modulatori del metabolismo del Ferro, 2) induttori dell'emoglobina fetale, 3) JAK-2 inibitori. Nel primo gruppo ci sono i calcio antagonisti (AMLOPIDINA) esso va somministrato in associazione con il chelante e determinerebbe la diminuzione del ferro nel cuore. E' un farmaco ben tollerato anche se servono più studi per valutarne l'uso anche per il pancreas. Rientra in questo gruppo anche l'Epcidina che gioca un ruolo chiave per il metabolismo del ferro; infatti essa si lega alla Ferroportina e chiude i canali che fanno entrare il Ferro, nei talassemici è repressa e permette l'entrata non regolata del ferro. Sono in studio delle mini epcidine che possono essere utilizzate accanto alla chelazione. Azione simile avrebbero gli antagonisti della Matriptasi 2. Nel terzo gruppo, si ricorda il ROXOLINITINIB che può far diminuire il fabbisogno trasfusionale e conseguentemente il volume della milza. L'ACE 536 agendo sul TGF beta, regola il differenziamento inducendo l'aumento della eritropoiesi, è attualmente in fase 3. Nei talassemici intermedi è molto efficace e diminuisce anche del 50 % il fabbisogno trasfusionale, si è dimostrato inoltre maneggevole per gli scarsi effetti collaterali.

L'ultima intervento è dell'Avv. Ressa il quale aggiorna la platea sulla liquidazione della "equa riparazione"; attualmente sono in liquidazione le richieste protocollate entro il 23 novembre 2016, i tempi sono ancora lunghi, i pazienti da liquidare sono tanti e i funzionari che se ne occupano pochi, inoltre il 5 dicembre si chiude l'esercizio finanziario e si riaprirà a fine gennaio. Gli eredi dei deceduti saranno liquidati al termine dei viventi in quanto le pratiche sono generalmente più complicate. L'avvocato fa sapere che a metà novembre avrà un ulteriore aggiornamento da parte del ministero.

Parla inoltre della reversibilità dell'indennizzo L.210 che dovrebbe essere riservata solo se la causa di morte è direttamente legata al danno infettivo. A causa però di una non chiara interpretazione della legge, si è stabilito che per chi ha fatto la domanda di indennizzo entro il 31/12/2003, la reversibilità si attua comunque anche se la causa del decesso non è strettamente correlata all'evento infettivo. Chi avesse necessità di maggiori informazioni può contattare l'avvocato.

Si lascia spazio alle domande.

Cisti renali: che fare? Risponde la dott.ssa Storari, nulla se non siamo davanti ad un quadro policistico, seguire ecograficamente ogni anno.

Quali migliori terapie endocrine? Risponde la prof.ssa Ambrosio, quelle attuali sono a basso dosaggio e la formulazione migliore risulta la trans dermica.

La terapia sostitutiva fin quando deve essere fatta? Risponde la prof.ssa Ambrosio, la terapia sostitutiva dovrebbe essere fatta fino a che è possibile, non oltre però all'età fisiologica quindi circa 50 anni.

Alessandra dott.ssa Mangolini per Alt Rino Vullo Ferrara