



open access journal



eISSN 2036-7503 | www.pagepress.org/pr

XXXVIII Congresso Nazionale AIEOP

Roma, 9-11 giugno 2013

RELAZIONI

PEDIATRIC REPORTS

ISSN 2036-749X - eISSN 2036-7503

Editor-in-Chief

Maurizio Aricò, Italy

Editorial Board

Dario Galante, University Department of Anesthesia
and Intensive Care and University Hospital
Ospedali Riuniti of Foggia, Italy

Eleonora Gambineri, Paediatric Immunology Unit,
Anna Meyer Children's Hospital, Florence, Italy

Carl Philip Kaplan, University School of Medicine,
Stony Brook, NY, USA

Veronica Neefjes, Royal Aberdeen Children's
Hospital, Aberdeen, UK

Carlo Rodriguez Galindo, Department of Oncology,
St Jude Children's Research Hospital, Memphis,
TN, USA

Kieko Sato, Department of Pediatric Dentistry,
Nihon University School of Dentistry, Tokyo,
Japan

Shinsaku Imashuku, Takasago-seibu Hospital,
Takasago, Japan

Thomas Boehler, University of Heidelberg,
Mannheim Institute of Public Health; Medical
Service of Statutory Health Insurance in Baden-
Wuerttemberg, Mannheim, Germany

Editorial Staff

Emanuela Fusinato, Managing Editor

Cristiana Poggi, Production Editor

Claudia Castellano, Production Editor

Anne Freckleton, Copy Editor

Filippo Lossani, Technical Support



XXXVIII

CONGRESSO NAZIONALE

AIEOP

per Medici e Infermieri

AIEOP incontra l'Europa

Associazione

Italiana

Ematologia

Oncologia

Pediatrica

Affiliata alla S.I.P.



ROMA 9-11 GIUGNO 2013 Centro Congressi Angelicum

RELAZIONI



XXXVIII Congresso Nazionale AIEOP

Roma, 9-11 giugno 2013

RELAZIONI SESSIONI PLENARIE MEDICHE ED INFERMIERISTICHE

How will we make cell therapy for cancer a standard of practice M. Brenner	1
Nuove strategie di mobilitazione delle cellule staminali emopoietiche F. Ciceri	3
L'immunoterapia nei linfomi di Hodgkin K. Girardi, F. Di Florio, G. Persano, C. Gagliardone, F. Locatelli	5
Il siero anti-linfocitario: quando e a che dosi nel trapianto allogenico M. E. Bernardo	9
Profilassi delle infezioni fungine invasive C. Girmenia	13
La terapia dell'osteosarcoma: l'importanza della risposta immunitaria S. Ferrari	15
La prevenzione del rischio nella gestione degli emoderivati M. Zucconi, L. Duranti	19
Il ruolo della fotoafèresi nel trattamento della malattia del trapianto contro l'ospite dei pazienti pediatrici S. Ceccarelli, L. P. Brescia, G. Persano, F. Di Florio, F. Locatelli	21
Il tumore di Wilms A. Insera	25
Tumore di Wilms. I risultati dei protocolli condotti dall'AIEOP F. Spreafico	27
La radioterapia nel tumore di Wilms L. Gandola	29

RELAZIONI SESSIONI PARALLELE MEDICHE

Il ruolo delle associazioni di volontariato S. Costa	33
Screening coagulazione pre-operatorio A. C. Molinari	35
L'anemia emolitica autoimmune S. Ladogana	37
Cosa c'è di nuovo a proposito delle alterazioni molecolari delle LAM del bambino M. Pigazzi	45
Monitoraggio della malattia residua minima nelle LAM: il futuro è nella citofluorimetria? B. Buldini, F. Rizzati, G. Basso	47
La strategia di trattamento delle leucemie mieloidi acute pediatriche: da uno sguardo al passato alla proiezione futura F. Di Florio, F. del Bufalo, G. Persano, A. Mastronuzzi, F. Locatelli	49
Evolution of treatment of childhood AML: the AML-BFM experience U. Creutzig	51

XXXVIII Congresso Nazionale AIEOP

Roma, 9-11 giugno 2013

Leucemie mieloidi acute del bambino: solo chemioterapia per la cura? R. Masetti, A. Pession	57
Meccanismi molecolari e cellulari alla base della variabilità clinica della sindrome di Omenn A. Villa	61
La sindrome MonoMac A. Scarselli, C. Cancrini, A. Aiuti	63
Le infezioni Life-Threatening in oncoematologia D. Caselli	65
Le infezioni Life-Threatening in oncoematologia pediatrica: terapie adiuvanti G. A. Zanazzo	69
Tutto quel che avreste voluto sapere sulla fisiopatologia della Sickle Cell disease L. De Franceschi	71
Il trattamento del bambino con drepanocitosi L. Sainati, R. Colombatti	75
Sickle cell disease: which treatment for which patients? F. Bernaudin	79
Il bambino con una malattia cronica che diventa adulto M. Bertolotti	83

RELAZIONI SESSIONI PARALLELE INFERMIERISTICHE

Considerazioni etiche, regolatorie e metodologiche sulla ricerca infermieristica in ambito pediatrico L. Callegaro	87
Esempio di analisi metodologica di uno studio di ricerca infermieristica C. Soliman	89
Attività di ricerca infermieristica e delle professioni sanitarie E. Tiozzo	93
L'infermiere Pediatrico e la Ricerca Clinica: indagine sui bisogni formativi e sulle competenze attese in Pediatria Oncoematologica D. Botta	95
Prevenzione degli eventi avversi legati alla preparazione e somministrazione della terapia I. Dall'Oglio, M. Pomponi	99
Incident reporting: la cultura dell'apprendimento dall'errore C. Ricciardi	101
Presentazione del Comitato per il Controllo delle Infezioni Ospedaliere G. Ciliento	103
Monitoraggio delle infezioni correlate a CVC V. Confalone	105
Isolamento pazienti M. Roberti	107
La mucosite post-chemioterapia in bambini sottoposti a terapia genica, l'esperienza del San Raffaele di Milano F. Buzzi, R. Gironi, C. Moser, S. Agazzi, L. Nunez Paiva, L. Guillermo Falcon, V. Matozzo, C. Soliman, M. Frittoli, L. Lorioli, M. P. Cicalese, F. Ciceri, A. Aiuti, A. Biffi	109

XXXVIII Congresso Nazionale AIEOP

Roma, 9-11 giugno 2013

Family Centered Care S. Paoletti, M. Di Furia	111
Il ruolo dei genitori dei bambini ricoverati nella prevenzione dell'errore. Può essere il futuro? M. Bernardi	113
L'esperienza del Counselling I. Nicolai	115
La fatigue nel bambino affetto da malattia oncoematologica R. Madeddu	117
Che cosa c'è di nuovo nell'accoglienza del paziente straniero pediatrico S. Calza, S. Rossi, A. Bagnasco, L. Sasso	119
Le procedure e la casistica clinica affrontabili in tirocinio dagli studenti del Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica N. Celon	121
Analisi delle criticità del processo valutativo del tirocinio degli studenti afferenti al Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica dell'Università degli studi di Torino A. Bergadano	123
Gli errori gravi commessi dagli studenti infermieri in tirocinio. Studio qualitativo N. Trevisan	125
Percorso assistenziale nel bambino ADA SCID sottoposto a terapia genica con cellule staminali ematopoietiche: il ruolo dell'infermiere di ricerca C. Soliman, M. Casiraghi, G. Antonioli, F. Ciceri, M. G. Roncarolo, L. Callegaro A. Aiuti	127
L'assistenza infermieristica al paziente pediatrico affetto da epidermolisi bollosa dopo TCSE alloigenico B. M. Francesia, A. Floriddia, C. Dell'Aversana	129
L'alimentazione del paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche A. L. Nappi	131
Il supporto nutrizionale nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. Survey multicentrica GITMO S. Botti	133

XXXVIII Congresso Nazionale AIEOP

Roma, 9-11 giugno 2013

Relazioni Sessioni Plenarie Mediche ed Infermieristiche

M. Brenner

Center for Cell and Gene Therapy: Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital, and The Methodist Hospital, Houston Texas, USA

How will we make cell therapy for cancer a standard of practice

Despite more than two decades of clinical application, cellular immunotherapies for cancer have, almost without exception, failed to make the transition into licensed drugs that are standard of care for patients with malignant disease. At least part of the delay can be attributed to the dissimilarity between the business models needed to bring standard small molecule drugs to success and those required for cellular immunotherapies. Unlike small molecules, cellular immunotherapies are usually individualized medicines, intended to be curative rather than ameliorative. They have complex IP, continuing high manufacturing costs, and they require iterative cycles of pre-clinical and clinical development to fine-tune their safety and effector function. For the necessary critical mass of resources to be committed to break through these barriers, incremental advances in clinical benefit will be insufficient. Instead, it will be necessary for investigators to show that cellular immunotherapies are qualitatively better than conventional agents – able to safely cure otherwise intractable disease. In this presentation I will discuss one historic success story for cellular immunotherapy - the treatment of EBV-associated lymphoid and epithelial malignancies by tumor specific T cells - and show how the lessons

learned from analyzing the mechanisms underlying this success can be implemented to treat a broader array of malignancies. Thus initial studies of more than 125 patients with EBV immunoblastic lymphoma after allogeneic hemopoietic stem cell transplant showed adoptive transfer of EBV-specific T cells reduced a 12-15% incidence of fatal lymphoma to zero. Moreover, 11 of 13 patients with established, resistant lymphoma were successfully treated with these T cells without adverse effects and without recurrence. At least 4 factors contributed to this success; 1) The infused T cells targeted strong and unique antigens, presented with ample accessory signals and co-stimulation; 2) The T cells contain polyclonal and multispecific memory population; 3) The tumor lacked potent immune escape mechanisms 4) The post transplant environment favored (homeostatic) lymphoid expansion. By developing a systematic approach to artificially introducing these characteristics to other T cell immunotherapies, we have been able to enhance their function. As we and other investigators document an increasing level of success, we can reasonably hope that these therapies are indeed well on their way to becoming a standard of care.

F. Ciceri

*Ematologia e Programma
Trapianto di Cellule Staminali
Istituto Scientifico San Raffaele,
Milano*

Nuove strategie di mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche

La mobilizzazione nel sangue periferico delle cellule staminali emopoietiche (CSE) midollari, rappresenta il passaggio necessario alla raccolta e successivo trapianto.

L'applicazione clinica delle (CSE) oggi non si limita al classico utilizzo autologo a supporto della chemioterapia ad alte dosi e all'applicazione allogenica. Nuovi utilizzi delle CSE si rendono oggi attuali nella sperimentazione clinica. La disponibilità di larghe dosi di CSE autologhe è infatti alla base dei programmi di terapia genica con CSE geneticamente modificate per la terapia di immunodeficienze, malattie congenite del metabolismo, malattie autoimmuni ed emoglobinopatie. In questi programmi, la dose di CSE è fattore cruciale al fine di realizzare uno stabile attecchimento di CSE geneticamente modificate ed una conseguente efficace correzione del difetto genetico. Altresì, la disponibilità di "megadosi" di CSE allogeniche è alla base di programmi di trapianto da donatore familiare parzialmente compatibile aploidentico, in cui la manipolazione ex-vivo delle leucoferesi del donatore consente una selezione delle cellule da trapiantare con la eventuale rimozione selettiva di popolazioni leucocitarie con effetto tossico e parallelamente dall'arricchimento di

popolazioni dall'effetto biologico desiderato.

Dal 2009 è disponibile una nuova classe di farmaci per la mobilizzazione nel sangue periferico delle Cellule Staminali Ematopoietiche nei pazienti affetti da linfoma e mieloma multiplo nei casi in cui queste cellule non siano state mobilizzate con fattore di stimolazione delle colonie granulocitarie (G-CSF). Questi farmaci inducono mobilizzazione con un meccanismo di competizione diretta nel legame CXCR4/SDF-1, consentendo un distacco delle CSE dal legame che le tiene localizzate nella nicchia emopoietica. L'associazione a G-CSF mostra un effetto sinergico nella mobilizzazione; in aggiunta ai benefici attesi per i pazienti affetti da linfoma e mieloma multiplo, tale associazione può offrire un rilevante contributo alla mobilizzazione di CSE autologhe ed allogeniche nei programmi terapeutici sopra discussi. Sono in corso inoltre programmi di mobilizzazione con plerixafor come singolo agente nei donatori allogenici con una controindicazione clinica a G-CSF. Di particolare interesse è l'utilizzo di plerixafor nel "priming" midollare per l'induzione di una maggiore biodisponibilità di CSE nell'espanto midollare.

K. Girardi¹
F. Di Florio¹
G. Persano¹
C. Gagliardone²
F. Locatelli^{1,2}

¹Dipartimento di Oncoematologia
Pediatria IRCCS Ospedale
Pediatico "Bambin Gesù" Roma;
²Dipartimento di Scienze
Pediatiche, Università di Pavia

L'immunoterapia nei linfomi di Hodgkin

Introduzione

Il Linfoma di Hodgkin (LH) è la neoplasia più frequente negli adolescenti tra i 15 e 19 anni, la cui prognosi è largamente condizionata dall'estensione di malattia, dalla presenza di interessamento mediastinico o dei cosiddetti sintomi B. Più recentemente, anche la risposta ai primi 2 cicli di trattamento valutata attraverso metodica PET si è dimostrata avere rilevante valore prognostico.

Negli ultimi 20 anni, il trattamento con regimi polichemioterapici associati a radioterapia ha determinato un notevole miglioramento sia della sopravvivenza globale (OS a 5 anni pari a circa il 90%) che della sopravvivenza libera da malattia (EFS a 5 anni nell'ordine dell'80-85%)¹. Tuttavia, circa il 15-20% dei pazienti sono resistenti al trattamento di prima linea o presentano una recidiva di malattia. Il trattamento di seconda linea prevede regimi chemioterapici intensivi, eventualmente associati al trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT).

Sfortunatamente, anche con questi approcci di trattamento più aggressivi, il 50% dei pazienti recidiva e l'OS a 5 anni in questo gruppo di pazienti recidivati dopo ASCT è intorno al 30%. Di conseguenza, non stupisce che il trapianto allogenico sia stato impiegato in questa limitata porzione di pazienti come la sola opzione terapeutica che può determinare una guarigione definitiva.

Inoltre, sebbene i pazienti pediatrici presentino un alto tasso di curabilità, la qualità di vita nei pazienti lungosopravvissenti è in parte compromessa dalle tossicità tardive legate ai trattamenti chemio-radioterapici, quali neoplasie secondarie, patologie cardiovascolari, sterilità, pneumopatie ed endo-

crinopatie.

Pertanto, l'obiettivo d'identificare trattamenti efficaci che incrementino la probabilità di EFS e riducano il rischio di tossicità a lungo termine rimane prioritario.

L'immunoterapia nei Linfomi di Hodgkin

Istologicamente, il LH si caratterizza per la presenza di cellule di Reed-Sternberg (RS), circondate da un microambiente di cellule infiammatorie. Le cellule RS sono cellule monoclonali che derivano da linfociti B presenti a livello del centro germinativo del linfonodo, incapaci di differenziare in linfociti B maturi e resistenti ai meccanismi di apoptosi. Questi elementi cellulari neoplastici esprimono l'antigene di superficie CD30, che codifica per una proteina di membrana appartenente alla superfamiglia dei recettori per il TNF. Il microambiente gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi di LH: è costituito da cellule stromali, linfociti B e T helper, istiociti, plasmacellule e cellule endoteliali, che interagiscono con le cellule RS, modulandone i meccanismi di proliferazione e differenziamento. Anche le cellule RS condizionano il microambiente attraverso il reclutamento di specifiche cellule del sistema immunitario dal circolo periferico, quali granulociti, macrofagi e mastociti e la proliferazione selettiva di alcuni subsets cellulari, quale quello che include i linfociti T. Diverse evidenze dimostrano che le cellule RS regolano il microambiente cellulare in modo da evadere i meccanismi di controllo da parte del sistema immunitario: per esempio, le cellule RS determinano uno shift della risposta dei Linfociti T Helper da Th1 a Th2 e producono citochine come IL10 e TGFbeta che inibi-

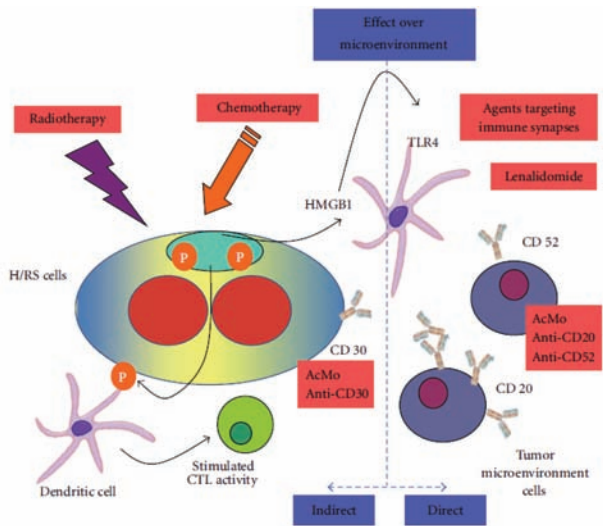


Figura 1: Strategie terapeutiche nel LH: l'immunoterapia come alternativa ai trattamenti standard chemio-radioterapici.³

scono l'attività di cellule effettrici, quali i linfociti T CD8 e le cellule NK. Inoltre, le cellule RS legano la proteina PD1, inibendo i meccanismi di apoptosi, e presentano un'attivazione costitutiva di NFκB che stimola la loro proliferazione.³

Pertanto, esiste un forte razionale biologico per sviluppare trattamenti del LH mirati a inibire l'interazione tra le cellule RS e il microambiente, al fine di bloccare la proliferazione delle cellule neoplastiche. E' in questo setting che sono stati condotti studi pre-clinici in vitro ed in vivo per valutare l'efficacia di anticorpi monoclonali nel trattamento dei LH (figura 1).

IL BRENTUXIMAB: MECCANISMO D'AZIONE

L'identificazione del CD30 come marcatore specifico per il LH ha condotto alla sintesi di anticorpi monoclonali diretti contro il CD30. Tuttavia, gli studi pre-clinici condotti in vivo ed in vitro non avevano dimostrato un'adeguata efficacia dell'anticorpo monoclonale.⁴ Pertanto è stato elaborato un farmaco coniugato all'anticorpo anti-CD30 (ADC), il Brentuximab Vedotin, che ha dimostrato notevole attività sulle cellule RS in modelli pre-clinici. Brentuximab Vedotin è costituito da tre componenti: l'anticorpo cAC10, che si lega al CD30, un agente antimicrotubuli monometil-aurostatina E (MMAE) ed un linker che crea un legame covalente tra MMAE e cAC10. L'attività del Brentuximab Vedotin si esplica attraverso tre step successivi: il legame dell'anticorpo al CD30 espresso sulla superficie cellulare determina l'internalizzazione del complesso ADC-CD30, che a livello citoplasmatico viene clivato da proteasi lisosomiali, rilasciando MMAE. Il legame di MMAE alla tubulina distrugge la rete di microtubuli all'interno delle cellule, ed induce l'arresto del ciclo cellulare nella fase M, determinando l'apoptosi delle cellule tumorali che esprimono il CD30.⁵

IL BRENTUXIMAB NEI LH DELL'ADULTO

La sicurezza e l'efficacia di Brentuximab Vedotin è stata valutata in 357 pazienti adulti con Linfoma di Hodgkin in 11 clinical trials. I dati clinici raccolti negli studi di fase I

(SG035-001 e SG035-002) e negli studi di fase II (SG035-003, SG035-004, SG035-008A) hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di questo farmaco 5,6,7,. In particolare, nello studio di fase 2 SG035-003, brentuximab vedotin è stato somministrato a 102 pazienti adulti affetti da LH in recidiva dopo autotrapianto alla dose di 1.8 mg/kg ogni 21 giorni per una mediana di 9 cicli. I dati riportati in letteratura dimostrano un ottimo profilo di tossicità del trattamento. Nel 20% dei pazienti arruolati negli studi di fase II è stata osservata neuropatia periferica, di grado 2, dose-dipendente e reversibile con la sospensione del farmaco o con la riduzione della dose a 1.2 mg/kg. Sono stati osservati altri eventi avversi, quali astenia, nausea, vomito, febbre, neutropenia. Circa il 10% dei pazienti hanno presentato reazioni di ipersensibilità durante l'infusione, risolte con la sospensione e la riduzione della dose. I casi di tossicità di grado 3-4 sono stati limitati: in particolare, è stata descritta neutropenia di grado 3-4, trattata attraverso la somministrazione di fattore di crescita e differendo la somministrazione della dose successiva di farmaco. Dei 357 pazienti arruolati nei diversi studi di fase I e 2, sono stati osservati 9 decessi, legati a progressione di malattia durante il trattamento ed infezioni gravi in 2 casi.

Il 75% dei pazienti hanno presentato una risposta al trattamento, con una percentuale di risposte complete del 34% e la scomparsa dei sintomi B nel 77% dei pazienti. La durata mediana della risposta al trattamento è stata di 6 settimane, superiore a quanto ottenuto con la chemioterapia convenzionale.^{7,8} Questi dati sono confortanti anche perché consentono di utilizzare il brentuximab vedotin come un ponte verso la realizzazione di un trapianto allogenico, al fine di garantire una guarigione definitiva.

IL BRENTUXIMAB NEL BAMBINO

Negli studi di fase II SCG035-003 e SNG035-004, sono stati arruolati anche 5 pazienti con un'età inferiore ai 18 anni, affetti da LH o LNH a grandi cellule anaplastico ALK+. Tutti hanno presentato una remissione completa o parziale. Sono state osservate neuropatia periferica di grado 1-2 e neutropenia di grado 3.

L'esperienza promettente nell'adulto ha condotto all'elaborazione di uno studio di fase I-II multicentrico per la valutazione del Brentuximab Vedotin nella popolazione pediatrica affetta da LH e Linfoma Anaplastico ALK+, in seconda recidiva dopo trapianto autologo e più linee di chemioterapia, tuttora in corso.

OLTRE IL BRENTUXIMAB

Il brentuximab Vedotin non è l'unico anticorpo monoclonale che è stato utilizzato nei pazienti adulti affetti da LH. In particolare, studi di fase II hanno valutato l'utilizzo di anticorpi che possano bloccare la proliferazione delle cellule di RS, in maniera indiretta, agendo sulle cellule del microambiente. In uno studio pilota condotto su pazienti adulti con LH recidivato/resistente, è stata osservata una risposta clinica al trattamento con Rituximab in monoterapia, secondaria alla deplezione di Linfociti B nel microambiente ed alla lisi diretta delle cellule RS CD20+. Anche altre evidenze hanno confermato l'efficacia del Rituximab nel trattamento del LH in

monoterapia o in associazione alla chemioterapia. 9 Alemtuzumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD52, utilizzato nel trattamento della Leucemia Linfatica Cronica, potrebbe parimenti indurre la morte nelle cellule RS, andando ad interagire su componenti del microambiente.³

Sempre in ambito di immunoterapia del LH, merita una menzione la possibilità recentemente esplorata di infondere nei pazienti con malattia resistente/recidivata T linfociti geneticamente modificati attraverso la trasduzione di un recettore chimerico (chimeric antigen receptor, CAR), diretto contro la molecola CD30.

Conclusioni

Come ricordato, la sfida futura nel trattamento della popolazione pediatrica affetta da LH è identificare strategie innovative che consentano di intensificare il trattamento al fine di ridurre il rischio di recidiva da un lato, dall'altro di limitare le tossicità tardive.

La migliore conoscenza della patogenesi del LH e una più accurata definizione istopatologica hanno permesso di individuare target molecolari per anticorpi monoclonali che sono già utilizzati nei pazienti adulti nelle forme resistenti come valida alternativa terapeutica.

Attualmente, sono in corso trials clinici volti a determinare l'efficacia e la sicurezza anche nella popolazione pediatrica. Studi ulteriori saranno necessari per valutare gli effetti di questi nuovi farmaci sulla funzionalità del sistema immunitario nei pazienti pediatrici.

I dati raccolti costituiranno un punto di partenza per l'asso-

ciazione dell'immunoterapia alla chemioterapia standard o alla radioterapia, al fine di ridurre la tossicità, garantendo, comunque, elevate probabilità di OS ed EFS.

Bibliografia

- Kelly KM, Hodgson D, Appel B et al. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for research: Hodgkin Lymphoma. *Pediatric Blood Cancer* 2013; 60: 972-978
- Gorde-Grosjean S, Oberlin O, Leblanc T Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the Societe Française de Lutte contre le Cancer des Enfants et des Adolescents (SFCE). *British Journal of Haematology*, 2012, 158: 649-656
- De la Cruz-Merino L, Lejeune M, Fernandez EN et al, Role of Immune Escape Mechanisms in Hodgkin's Lymphoma Development and Progression: Whole New World with Therapeutic Implications. *Clinical and Developmental Immunology* 2012: 1-24
- Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethylauristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003;102:1458-1465.
- Forero-Torres A, Leonard JP, Younes et al. A phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 2009;146:171-179.
- Younes A, Bartlett NL, Leonard JP et al. Brentuximab-vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1812-1821.
- Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD et al. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. *Clinical Cancer Research* 2012;18:248-255.
- Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:2183-2189.
- Younes A, Okl Y, McLaughlin P. Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119: 4123-4128.
- Kelly KM. Management of children with high-risk Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*, 2012, 157, 3-13.

M. E. Bernardo

Dipartimento di Onco-ematologia,
IRCCS Ospedale Pediatrico
Bambino Gesù, Roma

Il siero anti-linfocitario: quando e a che dosi nel trapianto allogenico

In anni recenti, nell'ambito del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE), si è osservato un notevole incremento nell'impiego di donatori non consanguinei e di sangue periferico quale sorgente di cellule staminali.¹

Numerosi lavori scientifici pubblicati in letteratura hanno dimostrato che i pazienti che ricevono un TCSE da donatore volontario presentano, rispetto ai riceventi un trapianto da donatore familiare:

- aumentata incidenza e severità della malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) acuta²;

- aumentata incidenza e severità della GVHD cronica, in particolare in caso di impiego di cellule staminali periferiche³;

- aumentata incidenza di rigetto;

- aumentato rischio di mortalità trapianto-correlata^{2,4}.

È stato dimostrato che l'impiego di siero anti-T linfocitario (ATG) consente di modulare l'allorreattività dei linfociti T, riducendo il rischio di complicanze immunologiche post-trapianto, in particolare di rigetto e di GVHD⁵⁻⁹. Sull'argomento sono stati pubblicati numerosi lavori scientifici tra i quali alcuni studi clinici randomizzati tesi a valutare l'efficacia di ATG nel prevenire la GVHD acuta.^{7,10,11} Nel studio pubblicato da Ramsay et al,¹¹ un gruppo di pazienti trapiantati da donatore familiare HLA-identico riceveva Methotrexate quale iniziale profilassi della GVHD; gli stessi pazienti venivano poi randomizzati per ricevere oppure non ricevere sette dosi di ATG a partire dalla giornata +8 dal TCSE. GVHD acuta è stata diagnosticata nel 21% dei pazienti che avevano ricevuto ATG vs. il 48% dei pazienti che non l'avevano ricevuto ($P < 0.01$); una GVHD acuta di grado severo (III-IV) si era verificata nel 20%

e 6% rispettivamente dei pazienti che non avevano e avevano ricevuto ATG. In uno studio più recente⁷, 109 pazienti adulti con malattie ematologiche maligne e sottoposti a TCSE da donatore volontario, sono stati randomizzati per ricevere oppure non ricevere ATG nella terapia di preparazione al trapianto. Dei primi 54 pazienti, 25 soggetti non avevano effettuato terapia con ATG e 29 soggetti avevano ricevuto ATG di coniglio alla dose di 7,5 mg/Kg; l'incidenza di GVHD acuta di grado III-IV è risultata essere confrontabile nei due bracci in studio (36 vs 41% rispettivamente, $P=0.8$). I successivi 55 pazienti sono stati randomizzati per non ricevere ATG ($n=28$) o ricevere ATG alla dose di 15 mg/Kg ($n=27$); l'incidenza di GVHD acuta è risultata essere significativamente ridotta nei pazienti che avevano effettuato terapia con ATG (50 vs 11%, $P=0.001$). Finke et al. hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio randomizzato sull'uso di ATG in associazione a ciclosporina e metotrexate nella profilassi della GvHD dopo TCSE da donatore non consanguineo. L'aggiunta di ATG al tradizionale schema di profilassi della GvHD ha consentito di ottenere una riduzione statisticamente significativa della GvHD acuta nella sua forma severa: 11.7% nel gruppo che ha ricevuto ATG vs 5.5% nel gruppo di controllo ($P=0.039$).¹⁰

Sono stati, inoltre, riportati in letteratura numerosi studi non randomizzati che hanno mostrato come la GVHD acuta sia meno frequente e meno severa nei pazienti che ricevono ATG nella terapia di preparazione al TCSE^{8,9,12-14}. Nello studio di Remberger et al.,¹³ i pazienti trapiantati da donatore non consanguineo che avevano ricevuto ATG nella terapia di preparazione al trapianto hanno presentato meno GVHD acuta di grado II (12 vs 55%,

$P < 0.00001$) e di grado III-IV (0 vs 30%), rispetto ai soggetti ai quali non era stato somministrato il farmaco. Esperienza simile è stata riportata nello studio pubblicato dal Gruppo Cooperativo Tedesco in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta e sottoposti a TCSE da donatore non consanguineo; l'incidenza di GVHD acuta di grado III-IV è stata del 12% nei pazienti che avevano ricevuto ATG nella terapia di preparazione al trapianto e del 22% nei pazienti che non avevano ricevuto ATG ($P = 0.04$)¹⁴.

In conclusione, sia studi randomizzati sia studi retrospettivi hanno dimostrato che la GVHD acuta è significativamente ridotta nei pazienti che ricevono ATG nella terapia di preparazione al TCSE.

Per quanto riguarda la GVHD cronica, lo studio randomizzato effettuato dal gruppo cooperativo italiano GITMO7 aveva mostrato come la GVHD cronica estensiva fosse in generale più frequente nei pazienti che non avevano ricevuto ATG rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento con ATG (62 vs 39% rispettivamente, $P = 0.04$). Inoltre, in un'analisi retrospettiva¹⁵, è stato dimostrato che i pazienti che avevano effettuato trattamento profilattico con ATG, presentavano una minore incidenza di GVHD cronica (35 vs 63%) e, nonostante la sopravvivenza fosse confrontabile nei due gruppi, il numero dei pazienti con un punteggio di Karnofski superiore a 90 era superiore nel gruppo con ATG, così come maggiore era il numero dei pazienti che avevano sospeso il trattamento con ciclosporina a due anni dal TCSE. Inoltre, nel 2011 Sociè et al. hanno pubblicato l'analisi sull'incidenza di GvHD cronica a 3 anni di follow-up dello studio randomizzato sull'utilizzo di ATG in associazione a ciclosporina e metotrexate nella profilassi della GvHD dopo TCSE da donatore non consanguineo.¹⁶ L'aggiunta di ATG alla profilassi tradizionale ha consentito di ottenere una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza e della severità della GvHD cronica (12.2% vs. 45% nei pazienti che hanno ricevuto e non hanno ricevuto ATG, rispettivamente; $P < 0.0001$) e di ridurre il tempo di trattamento dei pazienti con farmaci immunosoppressori. Nel complesso, questi studi dimostrano che la somministrazione di ATG pre-trapianto riduce significativamente l'incidenza e la severità della GVHD cronica e che, anche se la sopravvivenza sembra non subire variazioni, la qualità di vita di questi pazienti è migliore e il periodo di somministrazione di farmaci immunosoppressori può essere accorciato.

Nonostante i significativi vantaggi nella prevenzione della GVHD, l'impiego di ATG nella terapia di preparazione al TCSE è associato ad alcuni potenziali svantaggi, quali l'aumentata incidenza e severità di complicanze infettive, l'aumentato rischio di ricaduta della malattia di base e di sviluppo di malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD) EBV-correlata¹⁷⁻¹⁹. Infatti, la somministrazione di ATG induce sia la deplezione dei linfociti T in vivo sia la modulazione della loro attività e, pertanto, la ricostituzione immunologica post-trapianto dei pazienti che ricevono questo farmaco può essere ritardata^{17,18}; a ciò conseguono un aumentato rischio infettivo e di ricaduta della malattia di base. In particolare, la riattivazione del virus di Epstein-Barr (EBV) può verificarsi frequentemente nei pazienti sottoposti a TCSE da donatore volontario che abbiano ricevuto ATG nella terapia di prepara-

zione. Per questa ragione, è necessario monitorare strettamente questi pazienti in quanto il carico virale consente di predire in maniera significativa il rischio di sviluppare la malattia linfoproliferativa virus-correlata¹⁸⁻¹⁹. Anche l'emergenza di eventuali infezioni fungine deve essere attentamente monitorata, allo scopo di trattare in maniera appropriata e il più precocemente possibile i pazienti affetti.

Non esistono, ad oggi, in letteratura studi randomizzati sull'impiego di differenti dosi di ATG che riguardino in maniera specifica una popolazione pediatrica. Risulta, pertanto, di particolare interesse valutare come la variazione nel dosaggio di ATG impiegato nella terapia di preparazione al trapianto di pazienti pediatriche affette da malattie ematologiche maligne possa influire sull'incidenza e severità della GVHD acuta e cronica, sull'incidenza di ricaduta e di infezione post-trapianto e sulla mortalità trapianto-correlata.

Bibliografia

- Schleuning M, Kaltenhauser J, Heshmat M et al. The influence of ATG source on the outcome after unrelated transplants for chronic phase CML—a single center experience. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: S62.
- Weisdorf DJ, Anasetti C, Antin JH et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia: comparative analysis of unrelated vs matched sibling donor transplantation. *Blood* 2002; 99: 1971-1977.
- Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, et al. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA identical siblings with standard risk leukaemia. *Blood* 2002; 100: 761-767, *Blood* 1998; 91: 756-763.
- Marks DI, Cullis JO, Ward KN et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia using siblings and volunteer unrelated donors. A comparison in complication in the first 2 years. *Ann Intern Med* 1993; 119:204-214.
- Schwarzenberg L, Mathe G. Treatment of bone marrow aplasia by bone marrow graft in patients lacking compatible donors. Preparation by anti-lymphocyte globulin (ALG). Long term results. *Ann Med Interne (Paris)* 1977; 128: 441-444.
- Speck B, Buckner CD, Cornu P et al. Rationale for the use of ALG as sole immunosuppressant in allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Transplant Proc* 1976; 8: 617-622.
- Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2001; 98: 2942-2947.
- Baurmann H, Bonnefoy-Bèrard N, Thiede C et al. Clinical and biological effects of ATG used as part of the conditioning in matched unrelated donor (MUD) transplantation. *Blood* 1999; 94 (Suppl 1, Part 1): 134a.
- Holler E, Ledderose G, Knabe H et al. ATG serotherapy during pre-transplant conditioning in unrelated donor BMT: dose-dependent modulation of GVHD. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (Suppl 1): 105a.
- Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):855-864.
- Ramsay NKC, Kersey JH, Robinson LL et al. A randomized study of the prevention of acute graft versus host disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 392-397.
- Byrne JL, Stainer C, Cull G, Haynes AP. The effect of the serotherapy regimen used and the marrow cell dose received on rejection, graft-versus host disease and outcome following unrelated donor bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 411-417.
- Remberger M, Storer B, Ringden O, Anasetti C. Matched cohort study finds that thymoglobulin might decrease non-relapse mortality after marrow transplantation from unrelated donor. *Blood* 2000; 96:391a.
- Basara N, Yaman A, Kolbe K et al. Anti-thymocyte globulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: multicentre German Cooperative Study Group. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: S69.
- Bacigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F et al. Prophylactic antithymocyte globulin reduces the risk of chronic graft-versus-host disease in alternative-donor bone marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transplant*

- 2002; 8:656-661.
- Sociè G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood* 2011; 117:6375-6382.
- Saito T, Kanda Y, Nakai K et al. Immune reconstitution following reduced intensity transplantation with cladribine, busulfan and anti-thymocyte globulin: serial comparison with conventional myeloablative transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32L: 601-608.
- Thomson BG, Robertson KA, Gowan D et al. Analysis of engraftment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor cord blood transplantation. *Blood* 2000; 96: 2703-2711.
- Van Esser JW, van der Holt B, Meijer E et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and qualitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T cell depleted SCT. *Blood* 2001; 98: 972-978.
- Dominietto A, Tedone E, Soracco M et al. Epstein-Barr virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplant based on molecular monitoring is predictive of lymphoproliferative disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: S192.

C. Girmenia

*Dipartimento di Ematologia,
Oncologia, Anatomia Patologica e
Medicina Rigenerativa
Azienda Policlinico Umberto I,
Roma*

Profilassi delle infezioni fungine invasive

Le infezioni fungine invasive rappresentano una complicanza infettiva in ambito oncoematologico soggetta ad una continua evoluzione epidemiologica. L'incidenza è in aumento, cambiano le popolazioni a rischio, cambia l'impatto sulla sopravvivenza dei pazienti. L'aumentata incidenza delle micosi invasive deriva sicuramente dall'incremento delle popolazioni ad alto rischio infettivo come conseguenza delle nuove strategie terapeutiche nelle patologie oncoematologiche ma anche dai progressi nella diagnostica che oggi permette di rilevare quadri infettivi un tempo occulti e poco definiti. Nell'ambito delle popolazioni ad alto rischio, in particolare nei pazienti con leucemia acuta e in quelli sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali, si stanno ben delineando sottopopolazioni con peculiarità di rischio per le quali si rendono necessari approcci differenziati. Per quanto riguarda l'impatto delle infezioni fungine sulla sopravvivenza dei pazienti si viene a delineare l'importante ruolo di queste complicanze non solo come causa di morte a breve termine ma anche come causa di fallimento della terapia della emopatia di base con conseguente impatto sulla sopravvivenza a lungo termine. Tutti questi aspetti rappresentano valide motivazioni alla ricerca clinica finaliz-

zata alla ottimizzazione delle misure di prevenzione di queste complicanze. Le linee guida internazionali offrono importanti indicazioni sulle misure preventive delle infezioni fungine che vanno dalla prevenzione ambientale, soprattutto per le infezioni da funghi filamentosi, alla profilassi farmacologica. Le linee guida, tuttavia, sono soggette a dei limiti derivanti dalle limitate informazioni provenienti dagli studi clinici che permettono di definire indicazioni comportamentali solo in una minoranza delle popolazioni a rischio. In secondo luogo l'evoluzione della epidemiologia comporta la potenziale inadeguatezza delle raccomandazioni delle linee guida basate su dati epidemiologici vecchi e non più conformi alle attuali realtà cliniche. Questi aspetti giustificano il grande divario tra quanto raccomandato dalle linee guida e quanto praticato nella realtà clinica. In considerazione della necessità di prevenire queste gravi complicanze, della importanza di adattare l'approccio alle infezioni alle nuove realtà epidemiologiche e dei continui progressi nelle strategie diagnostiche, la comunità scientifica ha il compito di impegnarsi in una continua sorveglianza epidemiologica per ottimizzare le strategie di prevenzione delle infezioni fungine.

S. Ferrari

*SSD Chemioterapia dei Tumori
dell'Apparato Locomotore
Istituto Ortopedico Rizzoli,
Bologna*

La terapia dell'osteosarcoma: l'importanza della risposta immunitaria

L'Osteosarcoma è un tumore raro e la sua incidenza annuale è stimata in 2 nuovi casi all'anno per milione di abitanti. La malattia presenta un picco di incidenza nell'adolescenza. Nella fascia di età fra i 15 e 19 anni l'incidenza è di 8-11 nuovi casi all'anno per milione di abitanti. In questa fascia di età l'osteosarcoma rappresenta più del 10% di tutti i tumori solidi. Globalmente rappresenta il più frequente tumore primitivo dell'osso (1).

Vi è una prevalenza per il sesso maschile (rapporto maschi/femmine 1,4:1) ed il picco di incidenza è nella seconda decade di vita. Si calcola che l'80% dei casi di pazienti con osteosarcoma sia concentrato nella fascia di età al disotto dei 40 anni, il 70% in quella al disotto dei 30 anni. Il 20% dei pazienti con osteosarcoma presenta metastasi evidenti al momento della diagnosi, in prevalenza (circa il 90%) a localizzazione polmonare. La restante parte presenta metastasi scheletriche.

L'osteosarcoma insorge prevalentemente a carico delle estremità. Si calcola che circa il 70% degli osteosarcomi insorga a livello del ginocchio o della spalla. Altre sedi di malattia di minore frequenza sono rappresentate dal rachide, il bacino, le coste, il cranio e la mandibola. Globalmente si calcola che queste ultime localizzazioni rappresentino circa il 20% di tutte le sedi di malattia (2).

Lo standard di trattamento dell'osteosarcoma combina la chirurgia del tumore primitivo e l'uso di un trattamento sistemico di chemioterapia. L'uso della sola chirurgia consente probabilità di guarigione in circa il 15% dei pazienti. L'uso del solo trattamento chemiotera-

pico può offrire probabilità di sopravvivenza nel 10% dei pazienti. L'uso combinato di chirurgia e chemioterapia ha attualmente portato al 70-75% la probabilità di sopravvivenza nei pazienti con osteosarcoma non metastatico delle estremità di età uguale o inferiore ai 40 anni. I farmaci attualmente disponibili ed attivi nei confronti dell'osteosarcoma sono il methotrexate, il cisplatino, l'Adriamicina e l'ifosfamide.

L'etoposide ha modesta efficacia quando utilizzato singolarmente ed è stato proposto in associazione all'ifosfamide in pazienti con osteosarcoma in fase avanzata (3).

Pur in presenza di buoni risultati clinici, negli ultimi anni non si sono registrati significativi miglioramenti di sopravvivenza e non vi è dubbio che vi sia un forte bisogno di nuovi farmaci e di nuove strategie terapeutiche.

In quest'ottica, l'immunoterapia ha da tempo rappresentato un interessante ambito di ricerca che non ha peraltro avuto ricadute cliniche pari alle aspettative. Solo di recente l'uso di una strategia di immunomodulazione con attivazione macrofagica ha prodotto risultati clinici (4) il cui impatto ha portato, a distanza di decenni dalla registrazione del "più recente farmaco per l'osteosarcoma (Ifosfamide), alla registrazione di un nuovo farmaco per l'osteosarcoma (Mifamurtide, Mepact@).

L'evidenza del ruolo del sistema immunitario nel controllo del cancro affonda le sue radici nella storia della medicina, osservazioni di concomitanza di eventi infettivi e regressione del tumore sono descritti da centinaia di anni. William Coley riportò osservazioni di regressioni di sarcomi in fase

avanzata in pazienti che svilupparono erisipela (5). Da questa osservazione lo sviluppo di una strategia di trattamento che esponeva i pazienti con sarcomi ad una tossina streptococcica (tossina di Coley). Con questo approccio biologico Coley riportò positivi risultati che peraltro non furono mai confermati.

Approcci di tipo immunologico sono parte dell'esperienza dell'Istituto Ortopedico Rizzoli e risalgono ai primi anni settanta, in epoca pre-chemioterapia (6). 16 pazienti con osteosarcoma vennero trattati con un "vaccino autologo" ottenuto dal loro stesso tumore resecato e trattato con 12.000 rad. È interessante notare che a fronte di una percentuale di sopravvivenza assolutamente analoga a quella dei pazienti trattati con la sola chirurgia (12%), la mediana del tempo alla ricaduta e la sopravvivenza furono di 16 e 26 mesi rispettivamente, a fronte di 8 e 16 mesi osservati nei pazienti trattati con la sola chirurgia (6).

L'approccio immunoterapico può prevedere l'uso di anticorpi in grado di modulare la risposta immunitaria, la somministrazione di citochine (systemic interferon, systemic interleukin or inhaled granulocyte macrophage colony stimulating factor) e varie strategie di stimolazione del sistema immunitario (Linfociti T Citotossici, Cellule Dendritiche) e di tipo vaccinale.

Gli studi preclinici di immunoterapia contro l'osteosarcoma stanno vedendo un interesse dei ricercatori nell'ambito della terapia genica con diversi obiettivi e modalità. È stato particolarmente investigato un vettore adenovirale codificante per il gene di IL-2. Così come un largo interesse suscitano le indagini di strategia di immunoterapia passiva con linfociti T citotossici (CTL) in grado di riconoscere ed aggredire le cellule tumorali, o strategie di immunoterapia attiva basate sull'uso di cellule dendritiche specificamente programmate per stimolare la risposta immune nei confronti dell'osteosarcoma (7).

Allo stato non vi sono esperienze cliniche di anticorpi immunomodulanti nel trattamento dell'osteosarcoma. L'uso di specifici anticorpi nei confronti di recettori di superficie come human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) sovra espresso in circa un terzo dei pazienti con osteosarcoma o insulin like growth factor receptor 1 (IGF1R) non si sono dimostrati fattibili o efficaci in un setting clinico (8). La complessità genica delle cellule di osteosarcoma in buona sostanza non consente di identificare antigeni tumorali specifici quali potenziali bersagli di terapia anticorpale, da qui il tentativo di esplorare altre vie in grado di modificare la risposta immunitaria.

La strategia terapeutica prevalente che pur tuttavia dispone di una relativamente limitata bibliografia clinica è rappresentata dall'uso di citochine.

Le citochine rappresentate dalle Interleuchine (ILs) giocano un ruolo centrale nella regolazione e modulazione della risposta immunitaria. L'esperienza dell'Istituto Nazionale

Tumori di Milano nell'uso di IL-2 in associazione con trattamento chemioterapico in 18 pazienti con osteosarcoma, ha mostrato come l'uso dei chemioterapici non abbia negativamente influito sull'efficacia di immunostimolazione da parte di IL-2 e suggerito un ruolo di NK nel controllo dell'osteosarcoma (9).

Concettualmente interessante, per lo specific tropismo polmonare da parte delle metastasi da osteosarcoma, è stato l'approccio testato dal Children Cancer Group sull'uso per via inalatoria di GM-CSF. Dati preclinici avevano mostrato l'effetto antitumorale di GM-CSF mediato da una specifica immunomodulazione (studi preclinici hanno mostrato che GM-CSF stimola la proliferazione e la differenziazione delle cellule ematopoietiche con aumento dell'attività di neutrofili, macrofagi e reclutamento di cellule dendritiche). Tuttavia lo studio clinico effettuato in pazienti in fase avanzata non fu in grado di mostrare vantaggio clinico, né attività biologica del farmaco (10).

Il gruppo degli interferoni comprende proteine in grado di regolare diverse funzioni biologiche. Da un effetto antivirale ad un effetto di immunomodulazione e antitumorale ed un effetto antiangiogenetico.

L'uso clinico di IFN è patrimonio dell'oncologia scandinava con un uso dell'agente che risale ai primi anni 70 (11). Da allora numerosi studi sull'osteosarcoma ne hanno dimostrato l'efficacia in vitro e in vivo (12). Di particolare interesse l'evidenza di un'efficacia di IFN su linee cellulari di osteosarcoma resistenti all'adriamicina (13).

L'esperienza clinica riportata in letteratura viene da studi condotti in Svezia fra il 1970 e in 1990 e che includevano pazienti trattati con chirurgia ed IFN. La sopravvivenza globale riportata negli 89 pazienti in studio fu del 43%. Il trattamento con IFN arrivò fino a 5 anni (12). Al prossimo meeting dell'ASCO verranno riportati i risultati dello studio EURAMOS-1, il più numeroso studio clinico internazionale sull'osteosarcoma e che randomizzava i pazienti good responders ad una terapia con MTX CDP ADM (MAP) ad un trattamento di mantenimento con IFN peghilato (14).

È più consistente la letteratura relativa a Mifamurtide ed alla sua efficacia clinica.

Mifamurtide (liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine [MTP-PE]; Mepact®), è un farmaco in grado di sviluppare una risposta infiammatoria ed immunitaria verso l'osteosarcoma.

MTP-PE è un derivato di sintesi del muramyl dipeptide (MDP) che è un componente ad azione immunostimolante della parete di batteri Gram+ e Gram-. Analogamente a MDP, MTP ha proprietà di stimolazione monocitaria e macrofagica, ma in relazione alla sua elevata lipofilia risulta molto più potente ed efficace del precedente. Le caratteristiche lipofile di MTP ne consentono l'incapsulamento all'interno di liposomi. Studi in vitro e in vivo hanno mostrato come l'esposizione di monociti a MTP sia in grado di provocare l'attivazione

ed a stimolarne l'attività citotossica antitumorale (15-16). L'interazione fra MTP e sistema monocitico/macrofagico si esprime attraverso l'aumentata produzione di citochine pro infiammatorie quali TNF- α , IL-6, IL-8, incremento di PCR, neopterin (marcatore di attività macrofagica) e beta2 microglobulina.

MTP è stato valutato clinicamente in una serie di studi clinici di fase I che hanno coinvolto approssimativamente 150 pazienti con neoplasie in fase avanzata. In tali studi la dose massima tollerata è stata fissata in 4-6 mg/m². In una fase successiva il farmaco è stato valutato in uno studio di fase II in pazienti con osteosarcoma in ricaduta con metastasi polmonari. Di particolare interesse la dimostrazione di un intenso infiltrato infiammatorio a carico delle lesioni polmonari resecate dopo trattamento con MTP con conservazione di tessuto vitale al centro della lesione, contrariamente a quanto osservato in noduli polmonari di pazienti non precedentemente trattati con il farmaco, ma con la sola chemioterapia che presentavano necrosi centrale con cellule vitali periferiche (15-16).

Questi dati portarono a valutare il farmaco nell'ambito di uno studio di fase III (4). Fra il novembre 1993 e il novembre 1997 venne attivato uno studio fra Children Cancer Group e Pediatric Oncology Group (INT 0133). Lo studio venne disegnato per confrontare due differenti schemi di trattamento, uno (braccio A) basato su una combinazione a tre farmaci (methotrexate, cisplatino, Adriamicina), l'altro (braccio B) basato su una combinazione a quattro farmaci (methotrexate, cisplatino, Adriamicina e ifosfamide). I pazienti, in funzione del braccio di trattamento, venivano ulteriormente randomizzati per ricevere MTP in aggiunta alla chemioterapia.

Lo studio constava dunque di 4 bracci di trattamento A- (methotrexate, cisplatino, Adriamicina senza MTP), A+ (methotrexate, cisplatino, Adriamicina con MTP), B- (methotrexate, cisplatino, Adriamicina, ifosfamide senza MTP), B+ (methotrexate, cisplatino, Adriamicina, ifosfamide con MTP). Nello studio vennero inclusi pazienti di età \leq ai 30 anni con diagnosi di osteosarcoma ad alto grado. Anche pazienti con metastasi sincrone vennero inseriti e randomizzati nello studio.

Fra il Novembre del 1993 il Novembre 1997 vennero arruolati 793 pazienti. Di questi 16 risultarono non eleggibili. Dei 777 eleggibili, 662 risultarono avere malattia reseicabile e non metastatica, 113 pazienti erano metastatici (solo CCG inseriva pazienti metastatici nello studio), 22 presentavano malattia non reseicabile. I dati maturi, elaborati sulla base di un prolungato periodo di osservazione (la durata media del follow up 89 mesi) posero in evidenza un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale ed un trend positivo in termini di sopravvivenza libera da eventi in favore dei pazienti che ricevettero MTP. In particolare, è stato evidenziato un aumento della sopravvivenza a 6 anni dal 70 al 78 % (P=0.03). Il rischio relativo nel braccio MTP+ è stato di 0.71

(95% CI: da 0.52 a 0.96) comportando quindi una riduzione del rischio relativo di morte di circa il 30%. Anche per quanto riguarda la sopravvivenza libera da eventi si è registrato una tendenza verso il miglioramento con l'aggiunta di MTP a chemioterapia standard. I pazienti che vennero trattati con la sola chemioterapia ebbero una sopravvivenza libera da eventi del 61% a 6 anni contro una percentuale del 67% registrata in quanti ricevettero MTP (p = 0.08).

In una separata pubblicazione vennero riportati i dati relativi ai pazienti metastatici.

La sopravvivenza globale per l'intera popolazione dei pazienti metastatici fu dell'47% a 5 anni, mentre la sopravvivenza libera da eventi a 5 anni fu del 34%. I dati riportati in questo gruppo di pazienti a rischio elevato sottolineano comunque come il trattamento associato con MTP comporti risultati di sopravvivenza superiori rispetto a quelli ottenuti in pazienti che ricevono il solo trattamento chemioterapico. Di rilevanza clinica, anche in assenza di una chiara significatività statistica, il dato di sopravvivenza libera da eventi che fu del 26% nei pazienti che ricevettero la sola chemioterapia e del 42% in quanti associarono invece MTP (17).

È interessante rilevare come in una recente pubblicazione sia stata posta una particolare enfasi sulla relazione fra infiltrazione macrofagica e prognosi in pazienti con osteosarcoma. Diversamente da quanto segnalato in altre neoplasie, nei pazienti con osteosarcoma un'elevata infiltrazione macrofagica si associa ad una prognosi migliore. Tale osservazione è stata interpretata dagli autori come un ulteriore supporto all'uso di Mifamurtide quale attivatore macrofagico nell'osteosarcoma (18).

Il farmaco è attualmente registrato in Europa per i pazienti fino ai 30 anni di età e con osteosarcoma reseicato (16).

In Italia il farmaco viene utilizzato nell'ambito di uno studio dell'Italian Sarcoma Group (ISG/Os-2). Il protocollo si basa su di una stratificazione biologica dei pazienti in relazione all'espressione tumorale di ABCB1. I pazienti a rischio maggiore di recidiva (ABCB1 positivi) ricevono postoperatoriamente Mepact in associazione ai farmaci classici per l'osteosarcoma (methotrexate, cisplatino, adriamicina, ifosfamide).

Bibliografia

- Stiller CA, Craft AW, Corazziari I. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EUROCARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 760-6.
- Campanacci M. Bone and soft tissue tumors, 2nd ed. 1999. High grade osteosarcomas 463-515. Springer-Verlag, Wien, New York.
- Linee guida per il trattamento dell'Osteosarcoma: <http://www.italiansarcomagroup.org>
- Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, Ferguson WS, Gebhardt MC, Goorin AM, Harris M, Kleinerman E, Link MP, Nadel H, Nieder M, Siegal GP, Weiner MA, Wells RJ, Womer RB, Grier HE; Children's Oncology Group. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):633-8.
- Coley W. The treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the *Streptococcus erysipalatosus* and the *Bacillus prodigioides*).

1909. Pag 1-48.
- Campanacci M. The treatment of osteosarcoma of the extremities: twenty years experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *Cancer*, 1981, 48, 533-42.
- Mori K, Redini F, Gouin F, Cherrier B, Heyemann D. Osteosarcoma: Current status of immunotherapy and future trends (Review). *Oncol Rep* 2006, 15: 693-700
- Chou AJ, Geller DS, Gorlick R. Therapy for osteosarcoma: where do we go from here? *Pediatric Drugs* 2008; 10:315-27.
- Luksch R, Perotti D, Cefalo G et al.: Immunomodulation in a treatment program including pre- and post-operative interleukin-2 and chemotherapy for childhood osteosarcoma. *Tumori* 3: 263-268, 2003.
- Arndt CA, Koshkina NV, Inwards CY et al: Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: effects on disease-free survival and immunomodulation. a report from the Children's Oncology Group., *Clin Cancer Res*. 2010 Aug 1;16(15):4024-30.
- Strander H, Cantell K, Carlstrom G, et al. Clinical and laboratory investigations on man: systemic administration of potent interferon to man. *J Natl Cancer Inst* 1973;51(3):733-742.
- Muller CR, Smeland S, Bauer HC, et al. Interferon-alpha is the only adjuvant treatment in high-grade osteosarcoma: long term results of the Karolinska Hospital series. *Acta Oncol* 2005;44(5):475-480.
- Manara M, Serra M, Benini S, et al. Effectiveness of Type I interferons in the treatment of multidrug resistant osteosarcoma cells. *Int J Oncol* 2004;24(2):365-372.
- EURAMOS 1: www.ctu.mrc.ac.uk/euramos/euramos_i_trial.asp
- Anderson P. Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine: ifosfamide-containing chemotherapy in osteosarcoma. *Future Oncol* 2006 Jun; 2 (3): 333-43
- European Medicines Agency. Assessment report for Mepact : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mepact/H-802-en6.pdf>
- Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2009; 115: 5339-48
- Buddingh EP, Kuijjer ML, Duim RA et al: Tumor-infiltrating macrophages are associated with metastasis suppression in high-grade osteosarcoma: a rationale for treatment with macrophage activating agents. *Clin Cancer Res*. 2011 Apr 15;17(8):2110-9
- ISG/OS-2: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01459484>

M. Zucconi
L. Duranti

*Dipartimento Professioni
Sanitarie, Azienda Ospedaliera
di Perugia, Perugia*

La prevenzione del rischio nella gestione degli emoderivati

Razionale e obiettivi dello studio

In medicina trasfusionale si distinguono diversi tipi di eventi avversi, classificabili in base al tempo di insorgenza, alla gravità dell'evento o al meccanismo patogenetico. La loro incidenza riflette l'evoluzione delle conoscenze mediche sulla loro patogenesi e delle tecniche adottate per prevenirli (ad esempio la trasmissione di virus epatitici con la trasfusione era negli anni '80 un evento ad elevata incidenza, ma l'introduzione negli anni '90 di nuovi test, sia sierologici sia basati sulle tecniche di amplificazione degli acidi nucleici, ha ridotto tale incidenza ad un valore assai prossimo allo zero). Vi è però una categoria di eventi avversi che è quasi esclusivamente dovuta ad errore umano: la reazione emolitica acuta da trasfusione di sangue AB0 incompatibile, che in almeno il 10% dei casi può portare anche alla morte del paziente. L'assenza o la mancata applicazione di procedure specifiche rappresenta un importante fattore di rischio che può determinare il verificarsi dell'evento durante una delle diverse fasi del processo di gestione degli emoderivati, dal prelievo del campione per la determinazione del gruppo sanguigno del ricevente fino alla trasfusione stessa. Obiettivo dello studio è implementare un sistema minimizzi il rischio di errori nella gestione degli emocomponenti, con il particolare coinvolgimento del personale infermieristico, da sempre direttamente impegnato nelle azioni che caratterizzano tale processo.

Metodi

Viene presentata l'esperienza dell'Azienda Ospedaliera di Perugia che sta implementando una procedura che prevede l'utilizzo di un sistema di

identificazione univoco mediante braccialetto identificativo dotato di bar-code, all'interno di un più ampio percorso aziendale di quality management che porterà all'accreditamento istituzionale di tutte le Strutture aziendali. Attraverso il sistema di incident reporting aziendale (basato su base volontaria) è emerso che i near misses segnalati nella gestione del processo degli emoderivati originavano principalmente da mancate identificazioni. Il percorso è iniziato attraverso una esperienza pilota condotta presso la Struttura Complessa di Ematologia e TMO e si sta diffondendo in primis nelle realtà dove vi è maggior impiego di emoderivati, grazie anche al contemporaneo sistema di gestione informatizzata della terapia, che prevede anch'esso il braccialetto bar-code. L'infermiere viene particolarmente coinvolto nella gestione della procedura, che origina dall'identificazione del paziente, per poi passare al prelievo del campione di gruppo e compatibilità. Successivamente il medico richiede gli emoderivati necessari e presso il Centro Trasfusionale avviene la processazione della richiesta. Infine, presso l'unità di degenza si realizza la fase finale di somministrazione dell'emoderivato, dove il personale infermieristico ha un ruolo primario. Fondamentale, affinché la procedura abbia successo, è il percorso di formazione specifico per tutto il personale interessato.

Risultati

Durante la conduzione dell'esperienza pilota, durata oltre 2 anni, non ci sono state più segnalazioni di errori nel processo trasfusionale. I risultati di più ampia scala sono al momento in corso di rilevazione, contestualmente all'implementazione della procedura in tutta

l'Azienda. Il personale infermieristico, attraverso dei focus group ha espresso particolare apprezzamento per la procedura ed è emerso la percezione della sicurezza operativa è notevolmente aumentata.

Conclusioni

Esperienze internazionali e nazionali hanno dimostrato che esistono strategie efficaci di prevenzione, basate soprattutto sul controllo di processo effettuato in regime di sistema di qualità e sull'adozione di soluzioni tecnologiche che impedi-

scono di commettere errori nelle fasi critiche del processo, come quella primaria dell'identificazione univoca del paziente mediante braccialetto bar-code. Sebbene l'implementazione di tali strategie sia lenta e caratterizzata anche da impegno economico, la contestuale adozione di strategie applicabili non solo al processo trasfusionale, ma anche ad altre procedure a maggior rischio clinico, quale la somministrazione di farmaci, ha consentito all'Azienda Ospedaliera di Perugia di ridurre i costi e l'impegno formativo del personale sanitario. Da segnalare che è stato fondamentale il contributo del personale infermieristico al fine di mettere a punto la procedura, dal progetto pilota fino all'implementazione aziendale.

S. Ceccarelli¹
 L. P. Brescia¹
 G. Persano¹
 F. Di Florio¹
 F. Locatelli^{1,2}

¹Dipartimento di Oncoematologia
 Pediatrica IRCCS Ospedale
 Pediatrico "Bambin Gesù" Roma
²Università di Pavia

Il ruolo della fotoafesi nel trattamento della malattia del trapianto contro l'ospite dei pazienti pediatrici

Introduzione

Il numero di pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-TCSE) è progressivamente aumentato negli ultimi dieci anni e, di conseguenza, è incrementata l'incidenza dei pazienti che sviluppano malattia del trapianto contro l'ospite (graft-versus-host disease GVHD), complicanza che resta la più importante causa di morbidità e mortalità dopo allo-TCSE.

La GvHD viene convenzionalmente distinta in due forme: la GVHD acuta (aGVHD) che insorge nei primi 100 giorni dall'allo-TCSE e la GVHD cronica (cGVHD), che si sviluppa oltre i 3 mesi dal trapianto. In base alla modalità di insorgenza è possibile distinguere una forma cronica che evolve a partire da precedente aGVHD (definita come "progressive-type of onset"), una forma cronica che può insorgere dopo la risoluzione di una aGVHD (definita "quiescente") e una forma che può insorgere senza precedenti manifestazioni, definita come GVHD cronica "de novo".

Forme di aGVHD clinicamente significative (grado II-IV) si manifestano nel 30-50% dei pazienti pediatrici sottoposti ad allo-TCSE, in funzione del tipo di donatore utilizzato o della fonte di cellule staminali impiegata, del grado di HLA matching tra donatore e ricevente, dell'età del paziente e delle strategie di preparazione al trapianto o di profilassi della GvHD medesima usate.

Gli steroidi rappresentano la terapia di prima linea più utilizzata nel trattamento della aGVHD, essendo associati ad una risposta nel 30-60% dei bambini trattati.

Numerose strategie di trattamento sono state impiegate nelle forme di aGVHD refrattarie agli steroidi – siero anti linfocitario (ATG), anticorpi mono-

clonali anti TNF-alfa, pentostatina, mofetil micofenolato, cellule mesenchimali, sirolimus, ma nessuna di queste terapie si è dimostrata essere superiore alle altre in studi clinici controllati prospettici. Molte di queste terapie, inoltre, sono gravate da un'inaccettabile tossicità ed elevata incidenza di complicanze infettive.

A differenza della aGVHD, che coinvolge soprattutto la cute, il fegato e l'intestino, la cGVHD può colpire qualsiasi organo o tessuto, avendo caratteristiche di presentazione simili a quelle di alcune patologie autoimmuni; l'incidenza nella popolazione pediatrica della cGVHD è stimata intorno al 25%. Gli steroidi restano il trattamento di prima scelta nella cGVHD; non c'è consenso, invece, sul trattamento di seconda linea: numerose strategie terapeutiche, comprendenti micofenolato mofetile, pentostatina, basse dosi di methotrexate e inibitori delle tirosin kinasi, sono correntemente utilizzate.

Negli ultimi 15 anni, la fotoafesi extracorporea (ECP) si è dimostrata essere un valido ed efficace strumento terapeutico, associato ad elevata tollerabilità e in grado di ridurre i rischi infettivi associati alla gran parte dei trattamenti impiegati per i pazienti con GvHD sia acuta, sia cronica.

Procedura di fotoafesi extracorporea

Durante l'ECP, le cellule mononucleate del sangue periferico (buffy coat) sono prelevate dal paziente, trattate ex vivo con 8-metossipsoralene (8-MOP), irradiate con raggi ultravioletti (UV)-A light e reinfuse al paziente. L'ECP può essere eseguita utilizzando due tecniche diverse: un sistema di fotoafesi on-line (Therakos Inc., Raritan, NJ) e un metodo off-line. Per quanto riguarda il siste-

ma on-line Therakos esistono due strumenti in grado di eseguire la ECP. Il primo strumento è l'UVAR XTS che permette di effettuare procedure solo ad ago singolo e lavora a cicli. Questo strumento è controindicato nei pazienti di peso < 40Kg, in quanto il volume di circolazione extracorporea alla fine del 4° ciclo non può essere tollerato dal paziente. Un'evoluzione di questo sistema è rappresentato dal sistema Therakos CellEx, uno strumento integrato chiuso, che può eseguire le procedure sia in modalità ago singolo che in modalità ago doppio. Questa particolarità ne consente, con opportune precauzioni, l'uso nei pazienti di basso peso corporeo < 10Kg. Nel secondo metodo off-line, la procedura si svolge in due fasi differenti. Nella prima fase, la raccolta delle cellule mononucleate viene eseguita con un separatore cellulare a flusso continuo. L'incubazione *ex-vivo* con psoraleni e l'irradiazione UVA avvengono in una seconda fase mediante un dispositivo monouso. Brevemente 1) il buffy coat raccolto viene trasferito in un altro sistema UVA-PIT o (Macopharma, Tourcoing, Francia), 2) successivamente viene incubato con 8-MOP ad una concentrazione finale di 200 ng/mL, e poi 3) irradiato utilizzando a 2 J/cm² UVA. Il prodotto finale è, infine, reinfuso al paziente.

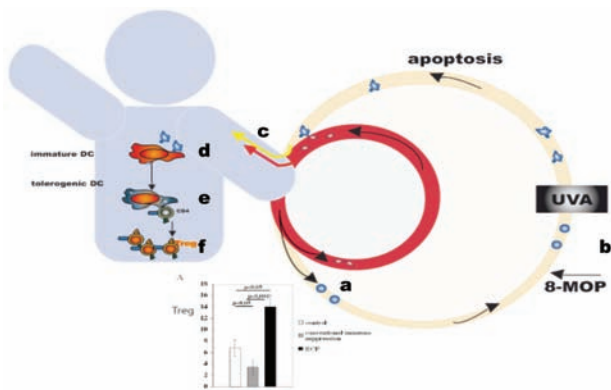


Figura 1: Meccanismo d'azione della fotoferesi extracorporea

La procedura di ECP richiede, inoltre, adeguati accessi venosi (catetere venoso centrale mono-bilume in relazione ad età e peso del paziente) e sono necessari per la procedura una conta di globuli bianchi > 1000/mmc, di PLT > a 20000/mmc e un valore di Hbg > 9 g/dl. Per i pazienti di peso inferiore ai 20 kg, è raccomandato l'utilizzo di un priming per il circuito di globuli rossi irradiati e leuodepleti (consensus SIDEM-GITMO).

Meccanismo d'azione

Il preciso meccanismo d'azione dell'ECP non è ancora completamente chiarito. È stato dimostrato che le cellule sottoposte ad ECP vanno incontro ad apoptosi entro 48 ore. In vivo le cellule apoptotiche vengono fagocitate dalle cellule dendritiche (DC) immature, che di conseguenza si differenziano in DC tollero-geniche, le quali, a loro volta, inducono lo sviluppo di cellule T regolatorie CD4+ CD25+ Foxp3 (Treg). Nei pazienti affetti da aGVHD, la ECP favorisce la maturazione di DC di tipo 2 che stimolano la espansione dei cloni T

helper 2 con liberazione di IL-4 e IL-10. Queste citochine producono un feedback negativo sull'espansione del clone cellulare T helper 1, inibendo la risposta citotossica dei linfociti CD8 del donatore contro le cellule del ricevente, arrestando la il loop immunopatologico che sostiene lo sviluppo della aGVHD. Nei pazienti affetti da cGVHD l'ECP causa l'apoptosi delle cellule T effettrici e genera un meccanismo immunomodulante con produzione di citochine ad azione antinfiammatoria ed inibizione di citochine ad azione pro infiammatoria.

ECP e GVHD

L'ECP si è dimostrata efficace in pazienti pediatrici ed adulti sia nel trattamento della aGVHD steroideo-resistente che nelle forme di cGVHD steroideo-refrattarie.

Candidati al trattamento con ECP sono tutti i pazienti pediatrici con aGVHD, di qualsiasi grado e coinvolgente qualsiasi organo, non rispondenti a terapia con steroidi intrapresa da almeno 3 giorni. I pazienti con cGVHD, steroideo-resistenti o steroideo-dipendenti sono candidati all'ECP, indipendentemente dal grado di estensione e severità della malattia.

Si è osservato che nella aGVHD la massima risposta al trattamento si verifica dopo 10-15 procedure ECP (1-2 mesi di trattamento). Dai dati della letteratura emerge che le migliori risposte si ottengono per le manifestazioni cutanee (per oltre l'80%); relativamente alle manifestazioni epatiche ed intestinali la risposta al trattamento con ECP è risultata compresa tra il 60% e 75% nei diversi studi fino ad ora pubblicati.

Il primo studio multicentrico pubblicato da Messina C. et al, che aveva arruolato 33 pazienti con aGVHD sottoposti ad ECP, ha dimostrato una sopravvivenza complessiva a 5 anni del 69% per i pazienti rispondenti al trattamento, rispetto al 12% dei pazienti non-responder.

Il fattore predittivo principale della risposta all'ECP resta la severità della GVHD (con 100% di risposta nei gradi II vs 30% nei pazienti con aGVHD di grado III-IV).

Le più ampie coorti di pazienti pediatrici con cGVHD, trattati con ECP, sono incluse in due studi retrospettivi che hanno arruolato complessivamente 67 bambini. Nel primo studio (Messina C. et al. 2003), una risposta all'ECP è stata ottenuta nel 59% dei pazienti, mentre 34 dei 44 bambini (77%), con una sopravvivenza globale a 5 anni significativamente migliore ($p = 0,04$) nei pazienti rispondenti all'ECP rispetto ai non-responder (96% contro 58%). Il punteggio medio degli scores Lansky/Karnofsky migliorava dal 60% al 90%. Le migliori risposte all'ECP si sono verificate a livello cutaneo (70%). Nel secondo studio (Perotti C. et al. 2010), 23 bambini affetti da cGVHD estesa sono stati trattati con ECP. Le risposte obiettive osservate erano così distribuite: cute (95%), fegato (100%), mucosa orale (80%) ed intestino (75%). Due su 16 (12,5%) pazienti che hanno risposto all'ECP, e tre su sette (42,9%) dei pazienti non-responder sono deceduti per cause non correlate alla malattia di base ($p = 0,10$).

Il trattamento con l'ECP dovrebbe cominciare nel momen-

to in cui si manifesta una mancata risposta della GVHD alla terapia steroidea ed è opportuno che esso sia condotto in associazione alla terapia immunosoppressiva. Il trattamento con ECP dovrebbe proseguire almeno fino raggiungimento della massima risposta possibile. Come per i pazienti adulti, in tutti i pazienti pediatrici rispondenti alla terapia con ECP, sia nelle forme acute che croniche di GvHD, la ECP ha permesso una progressiva riduzione o sospensione della terapia immunosoppressiva senza rebound delle manifestazioni cliniche della GVHD. L'ECP può essere interrotta se non si osserva alcuna risposta dopo 8 settimane di trattamento.

Il calendario più frequentemente utilizzato sia per la aGvHD che cGVHD, è quello di 2 procedure a settimana fino alla massima risposta, sia in associazione alla terapia immunosoppressiva, sia come unica terapia se l'immunosoppressione è controindicata o non tollerata. Alcuni Centri, tra cui il nostro, utilizzano un approccio più intensivo secondo il seguente schema: 3 trattamenti/settimana, fino a miglioramento della sintomatologia con progressiva riduzione steroidi, seguiti da 2 trattamenti/settimana ogni 2 settimane, con ulteriore riduzione fino a 2 trattamenti ogni 4 settimane.

L'esperienza del nostro Centro, in cui abbiamo trattato, dal 2010 al 2012, 56 pazienti, di età media 10 anni (range: 1-28) e di peso medio 32,4 Kg (range 6,5-85), affetti da aGVHD (grado II-VI) e da cGVHD, per un totale di 803 procedure, è in linea con i dati riportati e conferma sia la necessità di avviare precocemente all'ECP quei pazienti con aGvHD che non rispondono alla terapia di prima linea con steroide, sia che nei pazienti che rispondono al trattamento con ECP è possibile una progressiva riduzione della terapia steroidea e con altri farmaci immunosoppressori.

Conclusioni

In ambito pediatrico l'ECP per il trattamento delle forme acute e croniche di GVHD si è dimostrata essere una procedura in genere ben tollerata ed efficace, essendo gravata da scarsi effetti collaterali, sia in termini di complicanze infettive che di complicanze legate alla procedura stessa (nausea, febbre, ipotensione, cefalea e parestesie).

E'auspicabile che in futuro vengano condotti studi clinici randomizzati, mirati a più precisamente definire il ruolo dell'ECP nel trattamento delle forme steroideo-resistenti di GVHD.

Bibliografia

- Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the histocompatibility and alternate stem cell source working committee of the international bone marrow transplant registry. *J Clin Oncol* 2004;22:4872-80.
- Giebel S, Giorgiani G, Martinetti M, et al. Low incidence of severe acute graft-versus-host disease in children given haematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors prospectively matched for HLA class I and II alleles with high resolution molecular typing. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:987-93
- Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002;100:415-9.
- Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogeneic sibling umbilical cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995;346:214-9.
- Meisel R, Laws HJ, Balzer S, et al. Comparable long-term survival after bone marrow versus peripheral blood progenitor cell transplantation from matched unrelated donors in children with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2 Gousssetis E, Varela I, Tsigiotis P. Update on the mechanism of action and on clinical efficacy of extracorporeal photopheresis in the treatment of acute and chronic graft versus host disease in children. *Transfus Apher Sci.* 2012 Apr;46(2):203-9.
- Messina C, Locatelli F, Lanino E, Uderzo C, Zucchello G, Cesaro S, et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003;122:118-27.
- Berger M, Pessolano R, Albiani R, Asafei S, Barat V, Carraro F, et al. Extracorporeal photopheresis for steroid resistant graft versus host disease in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29: 678-87.
- Calore E, Calò A, Tridello G, Cesaro S, Pillon M, Varotto S, et al. Extracorporeal photochemotherapy may improve outcome in children with acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008;42: 421-5.
- Merlin E, Paillard C, Rochette E, David A, Isfan F, Doré E, et al. Extracorporeal photochemotherapy as second- or first-line therapy of acute GVHD? *Bone Marrow Transplant* 2010;45:963-5.
- Kanold J, Messina C, Halle P, Locatelli F, Lanino E, Cesaro S, Deméocq F; Paediatric Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Update on extracorporeal photochemotherapy for graft-versus-host disease treatment. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Mar;35 Suppl 1:S69-71.
- Perotti C, Del Fante C, Tinelli C, Viarengo G, Scudeller L, Zecca M, et al. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion* 2010;50:1359-69.
- Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, Bacigalupo A, Locatelli F, Carlier P, Bosi A; Società Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIDEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion.* 2013 Jan 10. doi: 10.1111/trf.12059. [Epub ahead of print]
- Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, Smith V, Khouri I, Giralt S, de Lima M, Hsu Y, Ghosh S, Neumann J, Andersson B, Qazilbash M, Hymes S, Kim S, Champlin R, Donato M. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood.* 2006 Apr 15;107(8):3074-80. Epub 2005 Dec 20.
- Chan KW. Extracorporeal photopheresis in children with graft-versus-host disease. *J Clin Apher.* 2006 Apr;21(1):60-4.

A. Insera

*Struttura Complessa di Chirurgia
Generale e Toracica, Ospedale
Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Il tumore di Wilms

Il tumore di Wilms (TW) è una neoplasia embrionale del rene caratteristica dell'età pediatrica, con picco di incidenza tra 3 e 6 anni. Il tumore può essere monolaterale (86%), bilaterale (6%) o multicentrico (8%). Si presenta nella maggioranza dei casi come una malattia sporadica; nell'1% si evidenzia tuttavia una familiarità nella predisposizione genetica (il tratto "TW" si comporta come un carattere autosomico dominante a penetranza incompleta).

L'importanza della predisposizione genetica viene confermata dalla possibile bilateralità della neoplasia e dall'associazione con altre malformazioni congenite, specie dell'apparato urogenitale con una frequenza 10 volte maggiore nei bilaterali rispetto ai monolaterali. In 1/3 dei bambini affetti si individuano a livello citogenetico delezioni della regione cromosomica 11p13. Il TW pur essendo a rapida crescita, altamente maligno e con possibilità di metastasi a livello epatico e polmonare è anche uno dei tumori pediatrici che viene attualmente trattato con maggiore successo

grazie ad una triplice modalità terapeutica che comprende la chirurgia, la chemioterapia ed, in casi selezionati, la RT. La sopravvivenza libera da malattia a due anni è maggiore dell'85%. Vengono affrontati i problemi più sensibili dal punto di vista chirurgico con cenni alle tecniche più in uso per risolvere alcuni aspetti controversi.

Questionario

il picco di incidenza del tumore di Wilms è:

- tra 1 e 3 anni
- tra 3 e 6 anni
- tra 6 e 9 anni
- dopo i nove anni

La forma bilaterale ha una frequenza di

- < 4 %
- 5%
- 10%
- >10%

F. Spreafico

*Fondazione IRCCS Istituto
Nazionale dei Tumori, Milano*

Tumore di Wilms. I risultati dei protocolli condotti dall'AIEOP

I tumori del rene rappresentano circa il 6% delle neoplasie dell'età pediatrica, e tra questi il tumore di Wilms (WT) è largamente il più frequente, costituendo il 90% degli istotipi. Il sarcoma a cellule chiare, il tumore rabdoide, il carcinoma renale con traslocazione ed il nefroma mesoblastico sono tumori renali più raramente diagnosticati.

Il TW ha rappresentato un modello della metodologia di lavoro nella oncologia pediatrica, permettendo di migliorare sensibilmente le possibilità di cura attraverso trattamenti relativamente a bassa intensità e morbidità, sviluppati a livello interdisciplinare.

I due gruppi cooperativi internazionali che hanno contribuito all'evoluzione del trattamento del TW sono i Comitati di Studio dei Tumori Renali del COG (Children's Oncology Group) – il successore del National Wilms Tumor Study Group in USA e Canada, e della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica (SIOP), in Europa ed altri Paesi nel mondo. Il COG raccomanda la chirurgia primaria, mentre gli studi SIOP sono sempre basati sulla chemioterapia pre-operatoria. È importante sottolineare che il dibattito su quale sia l'approccio iniziale migliore appare superato, potendosi ottenere oggi stesse probabilità di sopravvivenza, e con l'utilizzo di dosi paragonabili di antracicline. Combinando le acquisizioni scientifiche ottenute con i trials SIOP (studio della risposta in vivo a determinate farmaci) e quelli COG (che hanno studiato il ruolo prognostico di perdita di eterozigotà su cromosoma 1p, 16q e più recentemente gain di 1q) si potrà ulteriormente ottimizzare il concetto di terapia personalizzata al rischio individuale di recidiva di malattia.

Indipendentemente dal momento della chirurgia, una diagnosi appropriata ed una stadiazione adeguata del

tumore sono essenziali. Ciò si ottiene attraverso un corretto approccio chirurgico ed uno studio meticoloso del campione operatorio e dei linfonodi da parte di un patologo esperto.

Nonostante in Italia la chirurgia primaria sia stata scelta basilare nella gestione diagnostico/terapeutica del TW, la chemioterapia pre-operatoria è comunque stata considerata opzione non secondaria, in relazione al rischio chirurgico legato alla nefrectomia, e basandosi su una valutazione multidisciplinare individualizzata del singolo caso.

Il primo protocollo condotto con sforzo cooperativo sul territorio nazionale è stato il protocollo CNR 1980 (1979-1987), parzialmente finanziato dal Consiglio Nazionale delle Ricerche, coordinato presso l'Istituto Tumori di Milano dalla dr.ssa Franca Fossati Bellani. Si registravano sopravvivenza libera da evento (EFS) e sopravvivenza globale (OS) per 185 pazienti valutabili di 77% e 82%, rispettivamente, considerando tutte le istologie. A tal proposito si osserva che tra le istologie "sfavorevoli" (che rappresentavano il 17%) erano inclusi il sarcoma a cellule chiare ed il tumore rabdoide, oggi entità ben distinte dal TW. In particolare, EFS sensibilmente più basse che con i moderni trattamenti erano registrate per lo stadio II (78%) e lo stadio III (66%). Dal punto di vista terapeutico, differenze importanti rispetto ai moderni protocolli erano l'impiego della radioterapia anche per lo stadio II (a dosi maggiori rispetto a quelle attuali) e l'utilizzo costante di soli tre farmaci anche nelle istologie sfavorevoli (vincristina, actinomicina-D ed adriamicina).

Il primo studio cooperativo patrocinato dall'AIEOP (Protocollo CNR-AIEOP-92; 1992-1998) ha permesso di fornire le basi scientifiche per i regimi

terapeutici correntemente impiegati nell'attuale protocollo AIEOP-TW-2003. La chemioterapia post-operatoria, adattata allo stadio, per il TW senza anapsia si basava sull'impiego di due farmaci per lo stadio I-II, e di tre farmaci per lo stadio III, per il quale la radioterapia locale era dilazionata a 3 mesi circa dalla nefrectomia. I pazienti con malattia metastatica venivano indistintamente candidati alla radioterapia sui campi polmonari. Pazienti con anapsia (senza distinzione tra focale e diffusa) ricevevano un anno di chemioterapia impiegando per la prima volta ifosfamide, etoposide e carboplatino come farmaci addizionali, e radioterapia. OS ed EFS a 5 anni per tutti i pazienti erano 88% e 79%, rispettivamente. EFS (OS) per stadio erano 87% (93%) per lo stadio I, 81% (93%) per lo stadio II, 75% (82%) per lo stadio III e 61% (75%) per lo stadio IV. Pazienti con istologia "sfavorevole" (tumore rabdoide e sarcoma a cellule chiare ancora inclusi) presentavano 67% EFS.

I cardini della evoluzione ulteriore del trattamento come si applica correntemente nel protocollo AIEOP-TW-2003 si sono basati su: riduzione di durata e intensità della terapia nei pazienti considerati a "rischio standard" (TW senza anapsia, stadio I-IV), rivisitando in particolare dosi ed indicazioni dei trattamenti ritenuti a maggior morbilità, come la radioterapia e l'adriamicina, con l'impiego di due soli farmaci oggi in circa due terzi dei pazienti. Solo una minoranza di casi affetti da TW anaplastico riceve un trattamento intensivo con aggiunta di etoposide, carboplatino ed ifosfamide, la cui dose-density è stata implementata rispetto al precedente protocollo. Particolare attenzione alla rivisitazione della terapia è stata dedicata ai pazienti infant ed ai pazienti con metastasi polmonari. Un'importante connotazione dello studio AIEOP-2003 è stata una migliorata attenzione alla centralizzazione del materiale per revisione istologica (oggi superiore all'80% dei casi) e per studi biologici dedicati alla ricerca di base (geni coinvolti nella genesi e familiarità del TW) e traslazionale (biomarcatori prognostici).

Prospettive future

Una ottimale modulazione della intensità della terapia (mirata a ridurre tossicità acuta e tardiva) è argomento centra-

le nella moderna ricerca clinica per il TW, in particolare per i pazienti con malattia a rischio "standard". Gruppi di pazienti che ancora mostrano una prognosi peggiore e probabilmente necessitano di ulteriore intensificazione sono quelli con tumore anaplastico o tipo blastematoso post-chemioterapia, con malattia metastatica non responsiva alla chemioterapia primaria, con malattia bilaterale o recidiva. A questo proposito si sottolinea come una maggior attenzione alla omogeneizzazione in Italia del trattamento dei pazienti con malattia recidiva negli ultimi anni abbia portato ad ottenere EFS intorno al 50%, per tutti i pazienti recidivati. La combinazione di una ridotta frequenza di recidiva e di una migliore terapia di salvataggio si è tradotta in OS complessivamente superiori al 90% nel protocollo TW-2003.

Solo uno sforzo cooperativo condotto su larga scala, come quella internazionale, potrà permettere la definizione/validazione di biomarcatori molecolari addizionali, oltre ai fattori istologici e clinici su cui attualmente basiamo la stratificazione delle terapie. Questo potrà portare una ulteriore riduzione "sicura" della terapia per pazienti con una prognosi eccellente con la terapia attuale, ed identificare alla diagnosi la minoranza dei bambini con rischio di recidiva.

Bibliografia essenziale

- Pastore G, Znaor A, Spreafico F, Graf N et al. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42: 2103
- Green DM. The treatment of stages I-IV favourable histology Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 2004;22:1366
- de Kraker J, Graf N, van Tinteren H et al. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1229
- Spreafico F, Pritchard Jones K, Malogolowkin MH, et al. Treatment of relapsed Wilms tumor: lessons learned. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:1807-1815
- Spreafico F, Fossati-Bellani F. Wilms tumor: past, present, and (possibly) future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 249-58
- Ha TC, Spreafico F, Graf N, et al. An International strategy to determine the role of high dose therapy in recurrent Wilms' tumour. *Eur J Cancer* 2013;49:194-210.

L. Gandola

*Struttura semplice Radioterapia
Pediatria, Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori,
Milano*

La radioterapia nel tumore di Wilms

Il tumore di Wilms è la neoplasia intra-addominale più frequente in età pediatrica. Colpisce approssimativamente 1 bambino ogni 10.000 e l'età mediana alla diagnosi è di tre anni e mezzo. L'evoluzione del trattamento di questa neoplasia costituisce un esempio importante dei grandi progressi terapeutici ottenuti negli ultimi decenni in oncologia pediatrica. La collaborazione multidisciplinare tra oncologi pediatri, chirurghi, patologi e radioterapisti, nell'ambito di importanti studi cooperativi nazionali e internazionali, ha permesso di migliorare significativamente le possibilità di cura del tumore di Wilms, portando la percentuale di sopravvivenza dal 10%-20% dei primi decenni del 1900 ottenuta con la sola nefrectomia, all'attuale 80%-90%, risultato dei trattamenti combinati. Con il progressivo aumento del numero di bambini lungosopravvivenenti, il problema della tossicità tardiva dopo terapie oncologiche per il tumore di Wilms ha acquisito sempre maggiore importanza. La radioterapia ha fatto parte del trattamento multidisciplinare del tumore di Wilms fin dai primi decenni del secolo scorso ed è stata inizialmente utilizzata a dosi elevate e con un assetto eccentrico dei campi di irradiazione che hanno

dato luogo a severe sequele tardive, in particolare a livello muscolo-scheletrico (scoliosi, ipoplasia dell'ala iliaca). I più importanti studi multicentrici condotti negli Stati Uniti dal National Wilms'Tumor Study Group (NWTS) e in Europa dalla Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) a partire dal 1970 e in Italia dall'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) dal 1980 hanno permesso, negli anni, di ridefinire le indicazioni al trattamento radiante e modulare le dosi e i volumi della radioterapia in base a precisi fattori prognostici al fine di ottenere il controllo locale della malattia in un'elevata percentuale di pazienti minimizzando l'entità dei danni tardivi.

Questo significa che, al giorno d'oggi, nell'ambito dei principali studi cooperativi in corso, è possibile curare tra il 70% e l'85% dei bambini con tumore di Wilms senza utilizzare il trattamento radiante locale. Lo sviluppo tecnologico in ambito radioterapico potrebbe inoltre offrire, negli studi clinici futuri, la possibilità di investigare nuovi concetti di volumi bersaglio.

XXXVIII Congresso Nazionale AIEOP

Roma, 9-11 giugno 2013

Relazioni Sessioni Parallele Mediche

S. Costa

Associazione Italiana per la Lotta
al Neuroblastoma Onlus
Fondazione Italiana per la Lotta al
Neuroblastoma Onlus

Il ruolo delle associazioni di volontariato

L'Associazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma O.N.L.U.S. nasce il 23 luglio 1993 per iniziativa di alcuni genitori di bambini ammalati e di medici oncologi dell'Istituto "G. Gaslini" di Genova,

Nel 2013 l'Associazione celebra 20 anni di attività, conta 118.000 soci in tutta Italia e numerose sedi locali.

E' socio aderente dell'Istituto Italiano della Donazione (IID) che ne garantisce l'utilizzo corretto e trasparente delle donazioni

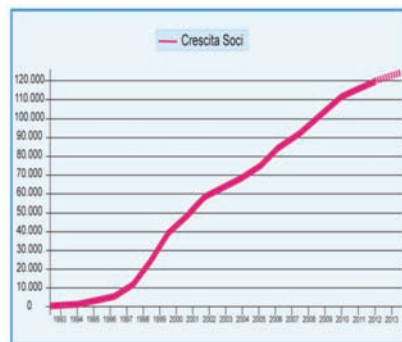
strettamente in sinergia, ma autonome nel reperimento delle risorse necessarie al sostegno della ricerca scientifica, direttamente finanziata dalla Fondazione secondo la seguente suddivisione:



La Fondazione ha da sempre finanziato direttamente la ricerca scientifica sostenendo studi di singoli ricercatori e progetti più ampi coinvolgendo più centri di ricerca. Fra questi cito il progetto clinico-biologico sul Neuroblastoma coordinato dal dott. Alberto Garaventa al fine di sviluppare sia la ricerca clinica per la cura di questo tumore sia per fornire uno standard elevato di qualità diagnostico e di cura a tutti i bambini italiani che ne sono affetti.

Questo progetto è uno dei più articolati esempi di sostegno alla ricerca clinico-biologica al Neuroblastoma che non ha eguali in Europa. Ad oggi, dopo 15 anni di attività, ha richiesto complessivamente un investimento di circa 10.000.000 di euro destinati a contratti per medici, biologi, biostatistici, a reagentario, strumentazioni, meeting di lavoro, partecipazione a congressi, supporto al registro Neuroblastoma, partecipazione alla SIOPEN.

I risultati più importanti ottenuti sono l'incremento significativo della sopravvivenza dei piccoli pazienti con Neuroblastoma localizzato ed un



Oggi i soci sono più di 118.000



La Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma O.N.L.U.S nasce nel 1998, con lo scopo di finanziare direttamente la ricerca scientifica sul neuroblastoma e i tumori cerebrali pediatrici. Iscritta all'anagrafe unica delle ONLUS dal 28.01.2002, ha ottenuto il riconoscimento della personalità giuridica il 26.06.2002.

Associazione e Fondazione sono

miglioramento, seppur non ancora significativo ma soddisfacente, per i pazienti con tumore metastatico, in termini di lungosopravvivenza e qualità di vita.

È proprio il Neuroblastoma il tumore disseminato la grande sfida per i prossimi anni.

Per accelerare l'avvio dei protocolli sperimentali la Fondazione si fa carico anche di sostenere il premio assicurativo per arruolare i pazienti nei nuovi protocolli, senza il quale non è possibile avviare alcun protocollo di cura né tantomeno trials clinici sperimentali.

Al fine di offrire alla comunità scientifica un supporto irrinunciabile quale il registro dati dei pazienti aggiornato e completo, la Fondazione stimola, sostiene e mette a disposizione strutture e software all'avanguardia. Per citare un esempio oggi il Registro Neuroblastoma conta oltre 3000 pazienti archiviati sia con dati clinici che biologici del tumore, essenziali per le terapie personalizzate.

Per stimolare la ricerca preclinica recentemente è stata pubblicata una "call" per progetti nazionali con linee di ricerca indirizzate alla individuazione di nuovi farmaci con particolare evidenza all'aspetto traslazionale.

Un importante risultato e successo è stato il considerevole contributo dato alla ricerca preclinica che ha portato alla scoperta del gene ALK nel Neuroblastoma, basti pensare che oggi si iniziano a trattare i pazienti con inibitori di ALK.

Un esempio di come una Fondazione non-profit può stimolare e sostenere il passaggio delle terapie sperimentali dal bancone al letto del paziente.

In questi ultimi anni non sono mancati gli scambi altre Associazioni europee per cooperare con altre realtà simili europee e creare una rete di sostegno alla ricerca scientifica internazionale.

In passato, per esempio, grazie al contributo della Fondazione Neuroblastoma è stato possibile acquistare l'anticorpo anti-GD2 e avviarne l'uso per la terapia del Neuroblastoma.

Una partnership fra la Fondazione Neuroblastoma e la Fondazione Città della Speranza di Padova ha consentito l'attivazione presso il nuovo Istituto di Ricerca Pediatrico a Padova (primo istituto italiano interamente dedicato alla ricerca in campo pediatrico) del laboratorio di ricerca sul Neuroblastoma e sui Tumori Cerebrali Pediatrici.



Lo scopo della Fondazione è trovare la cura efficace per i bambini ammalati, soprattutto nel caso metastatico, oggi inguaribile.

Le forme di finanziamento individuate dalla Fondazione sono esclusivamente di origine privata e lo sforzo che quotidianamente si compie è immenso.

Questo è un punto critico del sistema italiano. La Fondazione ha sempre avuto un ruolo fondamentale nello svolgimento dei progetti in tempi rapidi e, oltre ad avere un ruolo nel finanziamento diretto della ricerca scientifica, ha in questi anni attivato diversi canali per la stipulazione di protocolli di intesa con gli istituti dove operano i ricercatori e con gli enti pubblici.

Nonostante le risorse economiche siano erogate alle istituzioni pubbliche manca il giusto riconoscimento degli enti pubblici all'importante e irrinunciabile supporto non solo finanziario ma anche organizzativo fornito dalla Fondazione.

Il "metabolismo" delle Fondazioni è molto più veloce di quello pubblico creando dei veri e propri gap temporali su quello che noi possiamo fare di positivo per la ricerca e le lentezze burocratiche del sistema pubblico che spesso vanificano gli sforzi fatti.

È importante sottolineare che i risultati sopraesposti sono stati raggiunti anche e soprattutto con l'impegno di tutti i volontari distribuiti sul territorio nazionale, nonché dei soci che costantemente sostengono l'attività.

A. C. Molinari

*Centro Regionale di Riferimento
perle Malattie Emorragiche
Dipartimento di Ricerca
Traslazionale e Medicina di
Laboratorio
Istituto Giannina Gaslini Genova
aclaudiomolinari@ospedale-gaslini.ge.it*

Screening coagulazione pre-operatorio

Gli interventi chirurgici così come le procedure invasive comportano un rischio di complicanze emorragiche.

Queste possono essere generate dal tipo d'intervento o procedura e da problematiche proprie del paziente. In fase pre-operatoria o pre-procedurale e pratica comune cercare di mettere in evidenza il rischio emorragico del paziente. A tal fine sono valutati elementi anamnestici e i risultati d'indagini di laboratorio che potrebbero identificare i pazienti a rischio di complicanze emorragiche.

Nella pratica comune, esiste una notevole variabilità nella scelta dei test e nella valutazione dei loro risultati, mentre molto raramente sono utilizzati metodi standardizzati per la raccolta della storia clinica familiare e personale. Inoltre problemi di linguaggio, così come l'impossibilità di ottenere una storia familiare da uno o entrambi i genitori, risposte mal interpretate e la pressione del poco tempo a disposizione possono compromettere l'affidabilità della storia raccolta.

Mentre vi è comunque assoluto accordo a livello internazionale e intersocietario tra i diversi specialisti sull'opportunità di un'anamnesi approfondita e di uno scrupoloso esame obiettivo, l'appropriatezza dell'esecuzione di test di coagulazione per identificare il rischio emorragico prima d'interventi chirurgici o manovre invasive è tuttora molto controversa.

Diverse linee guida internazionali non raccomandano più l'esecuzione di test di coagulazione per identificare il rischio emorragico prima d'interventi chirurgici o manovre invasive nei bambini.

In Italia, il gruppo di studio della Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI) che ha prodotto nel 2012 le "Raccomandazioni per la valutazione anestesiológica e la richiesta di esami preoperatori nei pazienti pediatrici" raccomanda di richiedere test di coagulazione in tutti gli interventi potenzialmente emorragici e in caso di sospetto anamnestico di coagulopatia. D'altra parte, la Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) raccomanda che PT, aPTT e conta delle piastrine debbano essere richiesti, nell'adulto come nel bambino, routinariamente prima di ogni intervento chirurgico o procedura invasiva, anche nel caso di storia negativa per sanguinamento.

In ogni caso, un adeguato approccio preoperatorio al rischio emorragico del paziente, con l'uso appropriato dell'anamnesi e degli esami di laboratorio disponibili potrebbe ridurre le complicanze, la degenza postoperatoria, il numero delle consulenze specialistiche e di successive indagini diagnostiche e il disagio per i pazienti e le famiglie (prelievi inappropriati, ritardi nell'esecuzione dell'intervento chirurgico).

Bibliografia

- Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI). Linee guida Raccomandazioni per la valutazione anestesiológica e la richiesta di esami preoperatori nei pazienti pediatrici- 2012 www.sarnepi.it
- Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M et al. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Thromb Res* 2009;e6-e12.

S. Ladogana

*Unità Operativa di
Oncoematologia Pediatrica.
Ospedale Casa Sollievo della
Sofferenza. IRCCS. San Giovanni
Rotondo*

*Coordinatore Progetto di Studio
"Raccomandazioni per la Gestione
del bambino con Anemia Emolitica
Autoimmune" del Gruppo di
Lavoro AIEOP Patologia del
Globulo Rosso*

L'anemia emolitica autoimmune

Il Gruppo di Lavoro "Patologia del globulo rosso" dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (Coordinatore Prof.ssa G. Russo) ha dato inizio ad un Progetto di Studio sull'Anemia Emolitica Autoimmune del bambino a partire dal 25 marzo 2011.

L'obiettivo del Progetto è stato quello di stilare delle "Raccomandazioni per la gestione del bambino con Anemia Emolitica Autoimmune" che affrontassero le varie tematiche della patologia, dalla diagnostica, al trattamento, al follow up.

È stato per tale motivo costituito un Gruppo di Studio composto da Ematologi Pediatri di 21 Centri AIEOP e Medici di 4 Laboratori Specialistici/Centri di Medicina trasfusionale di riferimento che ha affrontato le varie esigenze cliniche (*) cercando le risposte nelle evidenze fornite dalla letteratura preparando poi i vari elaborati discussi in 4 riunioni nel corso del 2011 e 2012 e esprimendo la loro opinione sulle varie raccomandazioni nel corso di 2 Consensus Conferences (27 novembre 2012, 12 marzo 2013). È stata seguita una precisa metodologia per la preparazione dei vari manoscritti ed eseguita un'accurata analisi statistica che desse forza e consenso alle varie raccomandazioni.

(*) Argomenti trattati nel Progetto di Studio e Gruppo di Studio:

AEA introduzione, definizione, epidemiologia, classificazione, diagnosi clinica.

S. Ladogana, M. Maruzzi, A. Ciliberti (Oncoematologia Pediatrica - OEP- San Giovanni Rotondo)

AEA criteri diagnostici basali. S. Perrotta, M. Casale, B. Nobili (Pediatria, I Policlinico, Napoli)

AEA post infettiva isolata. F. Verzegnassi (OEP, Trieste)

AEA associata a malattie autoimmuni. M.

Miano (OEP. Istituto Gaslini, Genova)

Sindrome di Evans. E. Facchini (OEP, Bologna), A. Petrone (APSS Trento, Pediatria Rovereto)

AEA e Immunodeficienze. L. Notarangelo (OEP, Brescia)

AEA post trapianto di cellule staminali emopoietiche. M. Tumino (OEP, Padova)

AEA e vaccinazioni. S. Perrotta, M. Casale (Pediatria I Policlinico, Napoli), I. Vasta (OEP Lecce), G. Del Vecchio, P. Giordano, D. De Mattia (Pediatria, Policlinico, Bari)

AEA e gravidanza, AEA neonatale. A.M. Casadei (Neonatologia, Università La Sapienza, Roma), P. Corti (OEP, Monza), D. Peruccio (Immunoematologia, Torino), M. Mensa (Ginecologia, Torino), B. Pollio (Ematologia, Torino).

Diagnosi di laboratorio, terapia trasfusionale, plasmaferesi. W. Barcellini, A. Zanella (Ematologia 2, IRCCS Ospedale Maggiore Milano), G. Girelli, S. Coluzzi (Immunoematologia, Università La Sapienza, Roma), G. Cazzaniga, V. Leoni, N. Masera, P. Perseghin (Ospedale S. Gerardo, Monza), I. Lazzareschi (Pediatria, Policlinico Gemelli, Roma), D. Peruccio (Immunoematologia, Torino), R. Schirò (Ematologia pediatrica, Ospedale Buzzi, ICP Milano)

Terapia farmacologica di prima linea nella AEA da Anticorpi caldi. G. Russo, P. Samperi (OEP, Catania), G. C. Del Vecchio, P. Giordano, D. De Mattia (Pediatria, Policlinico, Bari), S. Fasoli (Pediatria, Mantova)

Terapia farmacologica nella AEA da Anticorpi freddi. P. Samperi, G. Russo (OEP, Catania)

Terapia di seconda e terza linea nella AEA. S. Perrotta, M. Casale (Pediatria, I Policlinico, Napoli), W. Barcellini, A. Zanella (Ematologia II, IRCCS Ospedale Maggiore, Milano), P. Farruggia (OEP, Palermo), F. Giona (Ematologia, Università La Sapienza, Roma), A. Nocerino (OEP, Udine), F. Tucci, T. Casini (OEP, Ospedale Meyer, Firenze), M. Miano (OEP, Istituto Gaslini, Genova)

Il Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche nella AEA. F. Rossi (OEP,

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma), M. Zecca (OEP, Pavia)

Follow up del bambino con AEA. P. Farruggia (OEP, Palermo), P. Saracco (Ematologia, Policlinico Torino), A. Sau (Ematologia, Pescara), C. Baronci (OEP, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma), A. Nocerino (OEP, Udine), F. Tucci (OEP Meyer, Firenze)

Il lavoro che segue illustra in generale alcune delle tematiche affrontate dal Gruppo di Studio

L'Anemia Emolitica Autoimmune (AEA) è una condizione morbosa rara in età pediatrica caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro antigeni di superficie dei globuli rossi con conseguente riduzione della vita media delle emazie (1).

Lo stato anemico che si manifesta può essere di entità lieve, media o grave con compromissione delle condizioni generali del bambino. L'anemia è configurata da una riduzione dei valori dell'emoglobina <2 Deviazioni Standard rispetto ai valori normali per età e sesso (Tabella 1). Diagnostico, unitamente all'anemia e al riscontro di autoanticorpi, è la presenza di segni laboratoristici di emolisi quali reticolociti > 120000 mm³, aptoglobina <10 mg/dl, bilirubina indiretta >1 mg/dl, aumento di LDH (>2 volte il limite superiore del range di normalità)

La prevalenza dell'AEA nei bambini non è ancora ben nota, verosimilmente aumenta con l'incremento dell'età, come per le altre patologie autoimmuni. L'incidenza annuale generale viene stimata essere 1-3 casi/100000 persone e circa 0,2 casi per milione di individui al di sotto dei 20 anni (2), è segnalata inoltre una maggiore incidenza nei primi 2-4 anni di età e una estrema rarità nei primi 6 mesi di vita (2-3). L'AEA rappresenta la causa principale di emolisi acquisita da causa extraglobulare in età pediatrica oltre ad essere la seconda più frequente citopenia autoimmune (la più frequente è la piastrinopenia) (1), essa può insorgere in maniera graduale, meno frequentemente in modo improvviso e acuto.

Tabella 1 VALORI DI RIFERIMENTO DELL'EMOGLOBINA PER ETÀ E SESSO

Età	Valori Medi	Valori Minimi (- 2DS)
Nascita	16.5 g/dl	13.5 g/dl
1-3 giorni	18.5 g/dl	14.5 g/dl
7 giorni	17.5 g/dl	13.5 g/dl
15 giorni	16.5 g/dl	12.5 g/dl
1 mese	14.0 g/dl	10.0 g/dl
2 mesi	11.5 g/dl	9.0 g/dl
3-6 mesi	11.5 g/dl	9.5 g/dl
7 mesi-2 anni	12.0 g/dl	10.5 g/dl
2-6 anni	12.5 g/dl	11.5 g/dl
6-12 anni	13.5 g/dl	11.5 g/dl
12-18 anni Maschi	14.5 g/dl	13.0 g/dl
12-18 anni Femmine	14.0 g/dl	12.0 g/dl

(Dalman PR.: Pediatrics, 16th ed. Rudolph, A. (ed), New York, Appleton Century Crofts, 1977, p. 1111)

L'AEA può essere suddivisa in primitiva nella quale essa rappresenta l'unico evento clinico e non vi è riscontro di altre condizioni morbose, e secondaria dove l'AEA rappresenta una manifestazione di una patologia più complessa, per lo più di natura immunologica, infettiva, neoplastica o in corso di emopatie specie se trasfusione dipendenti. L'AEA può inoltre

verificarsi in seguito ad assunzione di farmaci o in conseguenza di una vaccinazione, può infine complicare il decorso e il follow up di un trapianto di cellule staminali emopoietiche (Tabella 2)

Tabella 2 – CLASSIFICAZIONE DELLE AEA IN BASE ALLA PRESENZA O MENO DI UNA PATOLOGIA ASSOCIATA

- AEA PRIMITIVA
- AEA SECONDARIE
-Infezioni
-Vaccinazioni
-Farmac
-Malattie autoimmuni
-Piastrinopenia (Sindrome di Evans)
-Immunodeficienze primitive
-Emopatie
-Neoplasie
-Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche

Classificazione immunoematologica delle AEA

Una ulteriore classificazione può essere effettuata in base alle proprietà termiche dell'anticorpo che causa l'emolisi, tale distinzione riconosce le forme da autoanticorpi caldi di tipo IgG nelle quali gli anticorpi si legano agli eritrociti a una temperatura di 37°C, quelle da anticorpi freddi di tipo IgM con optimum di azione a 4°C e un range termico da 4°C a 37°C, le forme miste nelle quali si riscontrano sia anticorpi caldi che freddi e una particolare AEA, l'emoglobinuria parossistica a frigore, legata ad un autoanticorpo IgG bitermico.

Le Anemie emolitiche autoimmuni da anticorpi caldi di tipo IgG, fissanti o meno il complemento, sono certamente le più numerose e rappresentano il 60-70% circa delle AEA infantili. Tendono ad essere più frequenti nei primi anni di età (2,4), senza una particolare prevalenza di sesso. Il test di Coombs è classicamente positivo per le IgG o per le IgG+C3d, rare sono le forme con un test di Coombs positivo solo per il C3d e in questi casi gli studi sierologici evidenziano pressoché costantemente autoanticorpi IgG. Ancora più raro in questo tipo di AEA il riscontro di un test di Coombs negativo (2,4), anche in questi casi è necessario il supporto di tecniche di laboratorio più sofisticate per individuare l'autoanticorpo.

L'AEA da anticorpi caldi di tipo IgG è la forma classica di AEA con il tipico corredo sintomatologico e laboratoristico; tali anticorpi si riscontrano anche in alcune forme di AEA secondaria (a patologie immunologiche, a vaccinazioni, ad assunzione di farmaci).

L'Anemia Emolitica Autoimmune da Anticorpi freddi è più rara in età pediatrica, ammontando a circa il 20-25% delle AEA e ancor più rara nei primi anni di vita. È mediata da anticorpi freddi di tipo IgM che si legano alle emazie ad una temperatura ottimale tra 0 e 4 gradi. Fondamentale per la diagnosi è la positività del test diretto dell'antiglobulina usando anti C3 e la contemporanea negatività usando anti IgG. Il test di Coombs può anche essere negativo, in questi casi è impor-

tante la determinazione sierologica anticorpale e l'ampiezza termica dello stesso. A basse temperature i pazienti affetti possono presentare fenomeni di acrocianosi legata all'agglutinazione delle emazie e i reperti clinici sono tanto più severi quanto più le crioaagglutinine sono attive a temperature più elevate. Le AEA da Autoanticorpi freddi idiopatiche sono poco frequenti in età pediatrica prevalendo le forme morbose di natura secondaria a patologia infettiva o neoplastica, queste ultime soprattutto di tipo ematologico (4).

L'emoglobinuria parossistica a frigore è oggi riconosciuta come causa relativamente frequente di AEA in età pediatrica. Pur incidendo mediamente in meno del 10% dei bambini con AEA, l'esecuzione del test di Donath Landstainer (DL), che è diagnostico per tale tipo di AEA laddove sia presente anche emoglobinuria, ne evidenzia la positività in una percentuale decisamente superiore, fino al 30% circa delle AEA (5-8). L'emolisina di DL, detta anche bifasica, è un autoanticorpo IgG che fissa il complemento a basse temperature e causa emolisi a 37°. Nel range di temperatura fra 4° e 37° l'anticorpo può dissociarsi dall'emazia con conseguente negatività del test di Coombs diretto (raramente positivo per anti C3d), test che risulta invece positivo se eseguito a basse temperature.

È possibile quindi che molti pazienti con chiara anemia emolitica, emoglobinuria e TAD negativo o, più raramente, positivo per IgG e/o C3d, siano emoglobinurie parossistiche a frigore non diagnosticate. È da sottolineare che il riscontro di emolisina bifasica è transitorio e fugace ed è determinabile solo durante la crisi emolitica per cui, nei casi sospetti di bambini con emoglobinuria, va eseguito appena possibile.

Viene spesso riferito un episodio infettivo nell'anamnesi, clinicamente possono avere febbre, pallore, dolori addominali, urine scure per l'emoglobinuria. Il decorso clinico è in genere favorevole nelle forme post infettive.

L'anemia emolitica autoimmune mista, decisamente più rara in età pediatrica (< 5% delle AEA infantili), è caratterizzata dalla contemporanea presenza di autoanticorpi IgM a frigore nel siero e test di Coombs positivo per IgG+ o IgG/C3d o C3d. È fondamentale una corretto inquadramento laboratoristico con test di Coombs positivo e riscontro sierologico di IgM, per suffragarne la diagnosi (9,10). I bambini affetti tendono a presentare un'emolisi severa, a volte con emoglobinuria e/o con esacerbazioni intermittenti. Il follow up è necessario per la frequente possibilità di evoluzione verso una patologia di natura prevalentemente immunologica.

Dati clinici

Il bambino con anemia emolitica autoimmune giunge all'osservazione clinica con un quadro obiettivo e sintomatologico spesso importante, necessita quasi sempre di ricovero e comunque di frequenti controlli non essendo prevedibile l'andamento clinico nell'immediato. L'anemia si accompagna a sintomi generali aspecifici quali astenia, adinamia, cardiopalmo, dispnea da sforzo e a segni legati all'emolisi, in particolare al subittero, mentre l'ittero franco può essere evidente in una percentuale non rilevante dei bambini. Le urine e le feci possono apparire iperpigmentate. In una piccola per-

centuale di bambini (< 5%) l'esordio dell'AEA può essere molto grave con comparsa di uno stato saporoso e/o di una oligo anuria (1,2).

La milza è megalica in circa un terzo dei pazienti per l'attività emocateretica ma non è mai di grandi dimensioni, se la splenomegalia è invece importante va considerata la possibilità di altra patologia sovrapposta, l'epatomegalia è infrequente. (Tabella 3)

La presenza di un quadro febbrile comparso nel mese precedente la diagnosi è riscontrabile anamnesticamente nella maggior parte dei bambini con AEA (2).

A volte può essere presente una sindrome emorragica cutanea e/o mucosa che deve far insorgere il sospetto di una piastropenia associata.

Tabella 3 – ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE - SEGNI CLINICI

- Pallore (80%)
- Astenia, adinamia, dispnea da sforzo (60 – 80%)
- Febbre (60%)
- Stato soporoso, oligo-anuria (<5%)
- Subittero (50%), ittero (30%)
- Petecchie, ecchimosi, sindrome emorragica (10-20%)
- Stato saporoso, oligo-anuria (< 5%)
- Urine e feci iperpigmentate (60-80%)
- Ematuria (10-20%)
- Emoglobinuria (20-30%)
- Epatomegalia (15%)
- Splenomegalia (30 %)

Criteri diagnostici

Gli esami di primo livello da richiedere per validare il sospetto diagnostico sono esami volti a confermare l'anemia, l'emolisi e la presenza di autoanticorpi antieritrocitari (emocromo, reticolociti, striscio di sangue periferico, bilirubina totale e frazionata, LDH, aptoglobine, test di Coombs diretto e indiretto), necessario anche eseguire il gruppo sanguigno e valutare la funzionalità epatica, renale ed elettrolitica (1, 11).

I reticolociti sono tipicamente aumentati, nell'ordine del 10-30% rispetto al numero totale dei globuli rossi (1, 2). Nel 10% dei bambini l'AEA può associarsi a reticolocitopenia (12-14) o per reazione degli autoanticorpi contro antigeni dei precursori eritroidi o per induzione di meccanismi apoptotici a carico degli eritroblasti midollari o per concomitante infezione virale, in particolare da Parvovirus B19 (14-17).

La valutazione morfologica dello striscio di sangue periferico potrà evidenziare anisocitosi delle emazie e la presenza di numerosi sferociti nella forma indotta da autoanticorpi caldi di classe IgG a causa del passaggio attraverso la milza e ipotizzare una diagnosi errata di sferocitosi (18). Nella AEA indotta da autoanticorpi di classe IgM è meno frequente la presenza di sferociti, anche se è possibile che i globuli rossi che hanno fissato frammenti del complemento possano assumere un aspetto sferico (19). Più raramente possono essere osservati eritrociti a lacrima o schistociti (20). Molto caratte-

ristica è la policromasia delle emazie per l'alta presenza di reticolociti e di globuli rossi nucleati che vengono messi in circolo dal midollo iperattivo. Sia pure raramente si rende evidente allo striscio di sangue periferico un quadro di eritrofagocitosi (1).

L'esame urine è solitamente negativo tranne che nei casi di emolisi intravascolare in cui, oltre al dato obiettivo di emissione di urine scure, ci sarà positività per presenza di sangue pur con assenza di emazie all'esame microscopico del sedimento urinario (1).

Sono generalmente aumentati l'LDH e le transaminasi, specie l'AST (da rilascio di enzimi intraeritrocitari).

La bilirubina risulta aumentata nella sua frazione indiretta, mentre la frazione diretta non dovrebbe eccedere il 10-20% del totale (1).

Nei bambini con AEA l'aspirato midollare non è di solito richiesto, ma va eseguito se è necessario escludere malattie oncologiche, mielodisplasia, insufficienza midollare. La valutazione del midollo osseo evidenzia iperplasia eritroide maturante, a volte con lieve diseritropoiesi, normali le restanti serie emopoietiche (1).

Il test di Coombs

La diagnosi di laboratorio delle Anemie Emolitiche Autoimmuni (AEA) si basa sulla dimostrazione della natura emolitica dell'anemia e sulla presenza di autoanticorpi adesi agli eritrociti autologhi (test di Coombs diretto o test dell'antiglobulina diretto, TAD) e liberi nel siero (test dell'antiglobulina indiretto, TAI).

Il TAD viene eseguito in prima battuta con sieri polispecifici, in grado di identificare sia IgG che C3 sulle emazie, e con varie metodiche caratterizzate da diversa sensibilità e specificità. Se è presente emoglobinuria vanno ricercate le emolisine bifasiche di Donath Landstainer.

La ricerca di anticorpi adesi alle emazie (TAD) deve essere affiancata dalla ricerca di anticorpi irregolari nel siero (Test dell'antiglobulina indiretta o TAI). In caso di positività è necessario procedere alla identificazione della specificità dell'autoanticorpo: nelle AEA da IgG "calde" gli autoanticorpi sono solitamente diretti contro antigeni del sistema Rh, nelle forme "fredde" contro gli antigeni eritrocitari I/i, mentre nella emoglobinuria parossistica a frigore essi sono solitamente anti-P (21). Va ricordato che il TAI può essere positivo anche in presenza di alloanticorpi, riscontrabili nel 34% dei casi di AEA (22-26) oltre che in diverse altre condizioni di alloimmunizzazione (trasfusioni, gravidanze, etc). Infine, in caso di TAI negativo sul siero del paziente, è opportuno ripetere la ricerca e la eventuale identificazione sull'eluato delle emazie. Nel caso in cui il TAI/eluato si confermino negativi è opportuno considerare una AEA farmaco-indotta.

Una quota di AEA non viene diagnosticata con il TAD comunemente usato (AEA TAD-negative), con un frequenza stimata in circa l'11% delle AEA da IgG (27). Tali casi possono essere diagnosticati con metodiche più sensibili, in grado di rilevare un numero inferiore di IgG adese alle emazie rispetto alle indagini di screening e tra questi la citofluo-

rimetria, test immunoenzimatici e immunoradiometrici, il "complement fixing antibody consumption test", il test dopo stimolazione fitogenica in coltura. Un'altra possibile causa di negatività del TAD di screening è la presenza di autoanticorpi di sola classe IgA, in quanto il contenuto di immunoglobuline anti-IgA nei sieri polispecifici non è standardizzato; tali casi possono essere diagnosticati mediante l'utilizzo di sieri monospecifici anti-IgA (27,28). Inoltre, va ricordato che il TAD può essere falsamente negativo per la presenza di autoanticorpi a bassa affinità, che verrebbero allontanati durante i lavaggi (tube test); il rimedio consiste nei lavaggi a freddo, con mezzi a bassa forza ionica (LISS), e/o nell'uso di polietilenglicole (PEG) (29,30). Un altro problema nella diagnostica delle AEA è rappresentato dalle forme atipiche da IgM "calde". Queste forme sono caratterizzate da una emolisi più grave con esito infausto nel 25% dei casi (31), la gravità clinica essendo dovuta all'agglutinazione spontanea delle emazie in vivo a seguito del cross-linking delle IgM. Esiste comunque sempre una quota di AEA che non vengono evidenziate dai singoli TAD, anche se eseguiti con tecniche più moderne.

Tabella 4 – ESAMI UTILI NEL CORSO DELLA VALUTAZIONE DIAGNOSTICA INIZIALE

- Tipizzazione eritrocitaria estesa, in previsione di eventuale trasfusione

- Ulteriori indagini immunoematologiche

- Markers epatite B, C e HIV (prima di un eventuale trasfusione)

- Test coagulativi

- Protidemia ed elettroforesi proteica

- Dosaggio Immunoglobuline

- C3, C4, CH50

- Autoanticorpi (ANA, anti DNA, ASMA), Anticorpi antifosfolipidi, RA test

- Funzionalità tiroidea e Anticorpi anti tiroide (anti TG, anti TPO)

- Sottopopolazioni linfocitarie (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56)

- DNTs: CD3+, CD4-, CD8-, TCRalfa/beta+

- Test infettivologici basali: EBV, CMV, PVB19, HSV

- Altre valutazioni infettivologiche se clinicamente ritenuto necessario

- PCR

Ulteriori elementi utili per la diagnosi e malattie predisponenti

Altri esami utili da eseguire nel corso della valutazione iniziale, una volta confermata la diagnosi ed in base all'andamento clinico della stessa, sono quelli indicati nella tabella 4.

Per quanto riguarda la ricerca delle possibili cause infettive nel determinismo dell'AEA si ritiene utile eseguire gli accertamenti microbiologici per gli agenti patogeni virali più frequentemente causa di una AEA infantile e tra questi l'EBV, il CMV, il PV B19, l'HSV. Altri esami microbiologici vanno eseguiti se clinicamente ritenuto necessario (mycoplasma, rotavirus, varicella, pneumococco, escherichia coli, enterovirus, adenovirus, virus dell'epatite gli altri agenti patogeni riscontrati più frequentemente nell'AEA) (2).

Un'infezione documentata all'esordio di AEA è oggi diagnosticabile in circa il 20% dei bambini.

Tra le altre forme di AEA secondarie ad altra patologia occorre ricordare che una malattia immunologica (patologia autoimmune, immunodeficienza primitiva) precede l'AEA in una percentuale non trascurabile di pazienti, certamente superiore al 15 %, oltre che insorgere secondariamente ad essa e ciò rende necessaria l'esecuzione all'esordio di una AEA di esami di laboratorio allargati che indagano patologie del sistema immunitario (2).

Da rilevare come il 10% circa dei bambini può manifestare una AEA nel decorso di disordini ematologici per lo più trasfusione dipendenti (anemia a cellule falciformi, talassemia maior, mielodisplasia e trattasi in genere di forme da Autoanticorpi caldi di tipo IgG) o neoplastici (linfomi non Hodgkin, Leucemie acute, tumori solidi e trattasi per lo più di forme da Autoanticorpi freddi) (4).

In un importante studio epidemiologico (2) si è rilevato inoltre come l'8% dei bambini con AEA presenta una consanguineità di primo-terzo grado mentre un ulteriore 8% presenta malformazioni somatiche o anomalie cromosomiche, la prematurità è presente nel 9% dei pazienti; nel 3% un genitore riferisce una neoplasia mentre il 12% dei genitori o dei germani soffre di una patologia immunologica.

Considerate quindi le possibili cause che sottendono all'AEA, è necessaria un'anamnesi familiare e personale accurata e mirata a evidenziare possibili cause predisponenti all'AEA.

Terapia di prima linea

Terapia di prima linea nell'AEA da Anticorpi caldi

Steroidi. La terapia steroidea è la terapia di scelta di un AEA da anticorpi caldi all'esordio (32-36). La risposta allo steroide è pari a circa l'80%. Il dosaggio più comunemente usato è di circa 1-2 mg/Kg/die di Prednisone. La terapia va continuata, nei casi responsivi, per almeno 4 settimane, seguita da una lenta e graduale riduzione del farmaco fino alla sospensione nell'arco di un periodo di circa 6 mesi.

L'utilizzazione di steroidi ad alte dosi (10-30 mg/Kg die di metilprednisolone per 2-3 giorni circa) come terapia iniziale può essere riservata ai casi più gravi di AEA e alle forme complesse come le sindromi di Evans con l'obiettivo di stabilizzare il paziente.

Immunoglobuline ad alte dosi. Le Immunoglobuline ad alte dosi sono utilizzate in associazione con gli steroidi nel trattamento di forme di AEA severa e in quelle in grave pericolo di vita, in quest'ultimo caso anche in associazione ad altri presidi terapeutici ritenuti necessari quali una terapia immunosoppressiva intensiva, la terapia trasfusionale, il plasma exchange (37-39).

Terapia di prima linea nell'AEA da Anticorpi freddi

Il trattamento delle AEA da Anticorpi freddi, in genere secondarie a causa infettiva, si basa sul controllo della malattia di base. La terapia farmacologica È riservata ai rari casi primitivi e sintomatici.

Modesta È la risposta agli steroidi, quantizzabile in circa il 15% dei casi con alcune segnalazioni, in casi singoli, di beneficio della terapia steroidea ad alte dosi (40-44).

Il Rituximab È, ad oggi, il trattamento in grado di dare una risposta nella maggior parte dei pazienti (45-47).

L'utilizzazione di altri immunosoppressori È di scarsa efficacia clinica.

Terapia Trasfusionale

Pazienti affetti da AEA possono presentare un'anemia di gravità tale da rendere necessario il ricorso alla trasfusione di concentrati eritrocitari, procedura terapeutica non scevra da rischi legati alla difficoltà di reperire sangue compatibile legato non solo all'autoimmunizzazione ma anche all'alloimmunizzazione. Va inoltre ricordato che la trasfusione può rappresentare un'occasione per indurre alloimmunizzazione nel paziente non precedentemente stimolato, in considerazione del fatto che questa tipologia di malati si presenta con una condizione di iperreattività immunologica. Pertanto, nel caso in cui si decida di trasfondere, deve essere assolutamente evitato il carico trasfusionale: piccoli volumi sono sufficienti per alleviare la sintomatologia clinica e le possibili complicanze (47). La trasfusione con concentrati eritrocitari nel paziente con autoimmunizzazione eritrocitaria va riservata ai casi di anemia grave, ad alto rischio e con compromissione dei parametri vitali, considerando che è difficile stabilire in maniera inequivocabile il trigger trasfusionale sulla base del valore dell'emoglobina. Occorre tener presente che il bambino è in grado di sopportare gradi spinti di anemia, meglio del paziente adulto; alcuni autori suggeriscono un valore limite di Hb ~ 4 g/dL, livello che può essere ben tollerato, in assenza di fattori di rischio, soprattutto nei casi in cui sia stato raggiunto gradualmente (48).

Plasma Exchange

Il razionale dell'utilizzo del Plasma-exchange è quello di rimuovere gli immunocomplessi circolanti, i componenti attivati del complemento e gli autoanticorpi circolanti. È stimato che ogni procedura, in mani esperte, possa rimuovere fino al 65% degli autoanticorpi circolanti (soprattutto se IgM, meno se IgG per il richiamo in circolo dal comparto extravascolare). Il wash-out che segue la procedura è parziale e si rendono quindi necessarie ripetute procedure. Il trattamento aferetico, impiegato sinora in casi rari e particolari in assenza di studi clinici sistematici (49-53), è da considerare una tecnica da impiegare nelle situazioni estreme, in concomitanza con terapia immunosoppressiva aggressiva (54).

Terapia di seconda e terza linea

La terapia di seconda linea È oggi necessaria in una gran parte dei bambini affetti da AEA, la più ampia casistica di AEA in età pediatrica riporta che, su un totale di 265 casi, il 45% dei bambini necessita di terapie differenti dai corticosteroidi, inoltre dopo il primo mese di trattamento con steroidi,

solo il 58% dei bambini È in remissione completa (2).

Rituximab. Il Rituximab È un anticorpo monoclonale chimerico umanizzato diretto contro l'antigene CD20 espresso dai B linfociti in indicazione nei linfomi non Hodgkin indolenti e aggressivi, nella leucemia linfatica cronica e nell'artrite reumatoide, dove la sua efficacia È dovuta sia alla deplezione che alla immunomodulazione funzionale dei linfociti B.

Il Rituximab viene impiegato da molti anni con efficacia nelle malattie autoimmuni ematologiche resistenti/refrattarie alla terapia immunosoppressiva convenzionale. In particolare, esso si È dimostrato efficace nelle AEA sia idiopatiche che secondarie a forme linfoproliferative e anche post trapianto di midollo, con una risposta media nel 60% dei casi (55) e anche maggiore (77-93% dei casi) negli studi più recenti (56-59).

Il Rituximab è un farmaco efficace e ben tollerato nei bambini con AEA da anticorpi caldi refrattaria alla terapia di prima linea. La risposta è indipendente dai vari trattamenti con un tempo mediano al raggiungimento della stessa di circa 3-6 settimane. La dose utilizzata è di 375 mg/m²/settimana per 4 settimane, la risposta è indipendente dall'età, dai precedenti trattamenti e dall'associazione con altri farmaci con risposte in elevata percentuale di bambini (risposta globale nell'84-100%).

La DFS, in alcuni studi relativi all'adulto, è del 72% a 1 anno e 56% a 2 anni.

Splenectomia. La splenectomia fu introdotta nel trattamento delle anemie emolitiche nel 1911 (60). Prima dell'introduzione della terapia steroidea negli anni '40, essa rappresentava, assieme alle trasfusioni, l'unica forma di trattamento disponibile.

L'efficacia della splenectomia, in termini di risposta completa o parziale a breve termine, almeno nell'adulto, è di circa il 32-82% dei casi, in rapporto al numero delle forme secondarie, essendo inferiore in quest'ultima coorte di pazienti; la durata della remissione sembra essere molto variabile, spesso solo temporanea.

Poche le esperienze in età pediatrica nell'AEA, risulta difficile valutare la reale efficacia di questo trattamento, anche se nei bambini la percentuale di successi sembra essere maggiore che negli adulti, con un minor numero di casi che necessita di ulteriore terapia cortisonica.

Tra le terapie di seconda linea nella AEA, secondo le più recenti opinioni di esperti disponibili in letteratura relative al trattamento delle AEA calde dell'adulto, l'uso del rituximab viene considerato in termini di rischio-beneficio la migliore opzione per coloro che non sono eligibili per la splenectomia o che la rifiutano (61). È stato recentemente suggerito, almeno negli adulti, di considerare rituximab e splenectomia come terapia di seconda linea prima di ogni altra alternativa; in assenza di confronti diretti tra rituximab e splenectomia, pur ammettendo che l'evidenza di letteratura a sostegno dell'uso del rituximab sia più estesa di quanto non lo sia per la splenectomia, lasciano la scelta alla preferenza del paziente ed al giudizio del medico, in rapporto alle specifiche circostanze del caso (62).

La Consensus di Esperti del Progetto di Studio AIEOP sulle Raccomandazioni per la Gestione del bambino con Anemia Emolitica Autoimmune" ha votato il Rituximab quale terapia

di seconda linea di scelta nei bambini con AEA da Anticorpi caldi refrattaria alla terapia di prima linea.

Ciclofosfamide. La Ciclofosfamide È stata utilizzata ad alte dosi (10 mg/Kg die EV per 10 giorni o 50mg/kg die EV per 4 giorni consecutivi) al fine di garantire immunoablazione senza completa mieloablazione in casi aneddotici di grave AEA refrattaria (63-65). L'efficacia a lungo termine di questo approccio iaggressivo rimane da provare, l'uso in età pediatrica deve essere improntato ad estrema cautela per i possibili effetti mutageni ma andrebbe testato in bambini selezionati con gravi forme a rischio per la vita (65).

Alemtuzumab. L'Alemtuzumab È un anticorpo monoclonale umanizzato specifico per l'antigene CD52 che si È dimostrato efficace nel trattamento della leucemia linfatica cronica B e che, per il suo preminente effetto immunosoppressivo, può essere utile nella terapia delle complicanze autoimmuni ad essa associate.

L'esperienza sull'uso di questo farmaco nella AEA È molto scarsa e circoscritta in massima parte all'adulto con una risposta completa in 13/16 pazienti (dei quali un solo bambino) con AEA idiopatica refrattaria (66-68). In età pediatrica ha indotto remissione completa in 3 casi di AEA refrattaria secondaria ad epatite a cellule giganti, a trapianto di cellule staminali e di intestino

L'alemtuzumab potrebbe essere preso in considerazione come terapia di ultima scelta nelle AEA calde idiopatiche non responsive a nessun farmaco e in casi particolari di AEA complessa (AEA in corso di epatite a cellule giganti) (69-70).

Immunosoppressori utilizzabili come risparmiatori di steroide. Tra i trattamenti utilizzati per l'AEA si registrano altri farmaci immunosoppressori come il micofenolato, l'azatioprina e la ciclosporina che sono stati riportati in singoli casi refrattari ad altri trattamenti e rivestono un ruolo terapeutico limitato in età pediatrica tuttavia tali farmaci possono essere utilizzati al fine di permettere la riduzione del dosaggio dello steroide ed eventualmente la sua definitiva sospensione in pazienti in buone condizioni generali e con una buona remissione parziale al termine del trattamento di prima linea ma steroide dipendenti con necessità di una terapia con steroidi a dosaggi piuttosto alti (>0,1-0,2 mg/Kg/die), trattamento spesso gravato da effetti collaterali non accettabili.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche nel trattamento della AEA. Il trapianto di cellule staminali emopoietiche trova indicazione in quella coorte di bambini affetti da AEA cronica, resistente a più linee di trattamento sia di seconda che di terza linea.

Il TCSE può indurre tolleranza attraverso la sostituzione del sistema immunitario (TCSE allogeneico) o il ripristino di una risposta immune normale (TCSE autologo) (71-72).

L'esperienza trapiantologia nelle citopenie immuni È molto limitata, e la PFS nei bambini sottoposti a TMO allogeneico È quasi il doppio di quella dei bambini sottoposti a TCSE autologo (60% vs 35%, dati del Registro EBMT relativo a 24 bambini) (73).

Follow up nel bambino affetto da AEA

Le forme di AEA acute a rapida risoluzione sono comunemente differenziate dalle forme croniche, spesso di lunga durata e caratterizzate da emolisi costante o intermittente, con possibili recidive anche acute. Nelle fasi croniche i trattamenti immunosoppressivi determinano tossicità e complicanze secondarie e la patologia stessa può evolvere in altre patologie autoimmuni o in forme clonali, oppure condurre al riscontro di una condizione di immunodeficienza primitiva associata. Un attento follow up di questi pazienti deve mirare alla sorveglianza della recidiva, della comparsa di altra malattia delle tossicità farmaco-indotte.

I bambini con AEA dopo un'infezione accertata hanno maggiori possibilità di remissione completa persistente mentre le probabilità di guarigione sono più basse nei bambini che hanno una AEA con TAD a specificità IgG/IgG+C3d, in tale coorte di bambini È necessario un follow up adeguato per monitorarne l'evoluzione (2). Appare anche probabile che i soggetti meno giovani, con anamnesi personale o familiare positiva per malattia immunologica, piastrinopenia o linfocitopenia abbiano minori possibilità di andare incontro a remissione completa duratura (2). E'anche possibile che i bambini di età inferiore a 2 anni abbiano più possibilità di sviluppare forme che andranno incontro a recidiva (74).

E'certamente acclarata la stretta associazione tra citopenie immunologiche e patologie autoimmunitarie o immunodeficienze primitive, lo studio francese di Aladjidi su una casistica di 265 casi pediatrici di AEA ha riscontrato che nel 38% dei casi (100 pazienti) l'anemia emolitica rappresentava il primo segno di una patologia immunologica precedentemente non diagnosticata. In particolare 12 piccoli pazienti hanno manifestato una patologia autoimmunitaria (tiroidite, epatite autoimmune, LES, vitiligine, malattia di Graves, epatite gigante-cellulare, morbo di Crohn), ben 71 una piastrinopenia autoimmune e 17 un quadro di immunodeficienza primitiva.

Va ovviamente eseguito uno stretto monitoraggio in pazienti in terapia cronica con steroidi, trattamento spesso gravato da effetti collaterali rilevanti, a volte invalidanti, a carico soprattutto del sistema osteomuscolare ed endocrino.

Durante e dopo il trattamento con agenti immunosoppressori, in particolare con il Rituximab, utile un monitoraggio volto a prevenire/rilevare processi infettivi oltre che eventuali riattivazioni virali come pure molta attenzione va posta alla profilassi antifettiva e alle infezioni del paziente splenectomizzato. (75-76).

Bibliografia

- 1) Ware RE. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 2009 7th edition.
- 2) Nathalie Aladjidi, G. Leverger, T. Leblanc, M. Quittier Picat, G. Michel, Y. Bertrand, B. Bader-Meunier, A. Robert, B. Nelken, V. Gandener, H. Savel, J.L. Stephan, F. Fouyssac, J. Jeanpetit, C. Thomas, P. Rohrllich, A. Baruchel, A. Fischer, G. Chene, Y. Perel, New insights into childhood autoimmune haemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011;96(5):655 (V-P)
- 3) Zuelzer WW, Mastrangelo R, Stulberg CS, Poulik MD, Page RH, Thompson RI. Autoimmune haemolytic anemia. Natural history and viral-immunologic interactions in childhood. *Am J Med.* 1970;49(1):80-93. (V-P)
- 4) Vaglio S, Arista MC, Perrone MP, Tomei G, Testi AM, Coluzzi S, et al.

- Autoimmune haemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases. *Transfusion.* 2007;47(1):50-4. (V-P)
- 5) Habibi B, Homberg JC, Schaison G, Salmon C. Autoimmune haemolytic anemia in children. A review of 80 cases. *Am J Med.* 1974;56(1):61-9. (V-P)
- 6) Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK, Hitchen PA. Autoimmune hemolysis in childhood and adolescence. *Acta Haematol.* 1984;72(4): 245-57. (V-P)
- 7) Donath J, Landsteiner K. Uber paroxysmale hamoglobinurie. *MMW* 1904;36:1590-3
- 8) Gottsche B, Salama A, Mueller.Eckhardt C. Donath-Landsteiner autoimmune haemolytic anemia in children: a study of 22 cases. *Vox Sang* 1990;58:281-6. (V-AP)
- 9) Nusbaum NJ et al. Autoimmune Hemolytic Anemia with cold and warm autoantibodies. *JAMA* 1985; 254: 1175-6
- 10) Petz LD, Garratty G. *Acquired Immune Hemolytic Anemia.* First ed. New York: Churchill; 1980
- 11) Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th edition. Volume I, part IV, section 3, capter 33, pages 956- 977.
- 12) Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood.* 1987 Mar;69(3):820-6. IVA
- 13) Olcay L, Düzova A, Gümrük F. A warm antibody mediated acute hemolytic anemia with reticulocytopenia in a four-month-old girl requiring immunosuppressive therapy. *Turk J Pediatr.* 1999 Apr-Jun;41(2):239-44. VP.
- 14) Jastaniah WA, Pritchard SL, Wu JK, Wadsworth LD. Hyperuricemia and reticulocytopenia in association with autoimmune hemolytic anemia in two children. *Am J Clin Pathol.* 2004 Dec;122(6):849-54. VP.
- 15) Van De Loosdrecht AA, Hendriks DW, Blom NR, Smit JW, De Wolf JT, Vellenga E. Excessive apoptosis of bone marrow erythroblasts in a patient with autoimmune haemolytic anaemia with reticulocytopenia. *Br J Haematol.* 2000 Feb;108(2):313-5. VP.
- 16) de Las Nieves López MA, Medina Perez Mf, González Hermoso C. Erythroblastopenia and Parvovirus B19 infection in a healthy child. *Haematologica.* 2000;85(E-letters):E07. VP.
- 17) Smith MA, Shah NS, Lobel JS. Parvovirus B19 infection associated with reticulocytopenia and chronic autoimmune hemolytic anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1989;11(2):167-9.
- 18) LoBuglio AF, Cotran RS, Jandl JH. Red cells coated with immunoglobulin G: binding and sphering by mononuclear cells in man. *Science.* 1967 Dec 22;158(3808):1582-5.
- 19) Brown DL, Nelson DA. Surface microfragmentation of red cells as a mechanism for complement-mediated immune spherocytosis. *Br J Haematol.* 1973 Mar;24(3):301-5.
- 20) Farolino DL, Rustagi PK, Currie MS, Doebelin TD, Logue GL. Teardrop-shaped red cells in autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 1986 Apr;21(4):415-8.
- 21) Levine P, Celano MJ, Falkowski F. The specificity of the antibody in paroxysmal cold hemoglobinuria (P.C.H.) *Transfusion.* 1963;3:278-80.
- 22) Issitt PD, Pavone BG, Goldfinger D, Zwicker H, Issitt CH, Tessel JA, Kroovand SW, Bell CA. Anti-Wrb, and other autoantibodies responsible for positive direct antiglobulin tests in 150 individuals.Br J Haematol. 1976;34:5-18.
- 23) Wallhermfecht MA, Pohl BA, Chaplin H. Alloimmunization in patients with warm autoantibodies. A retrospective study employing three donor alloabsorptions to aid in antibody detection.*Transfusion.* 1984;24:482-5.
- 24) Laine ML, Beattie KM. Frequency of alloantibodies accompanying autoantibodies. *Transfusion.* 1985;25:545-6.
- 25) Leger RM, Garratty G. Evaluation of methods for detecting alloantibodies underlying warm autoantibodies. *Transfusion.* 1999;39:11-6.
- 26) Shirey RS, Boyd JS, Parwani AV, Tanz WS, Ness PM, King KE. Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies: an algorithm for transfusion management *Transfusion* 2002; 42: 1435-1441.
- 27) Petz LD and Garratty G. *Immune hemolytic anemias.* New York: Churchill Livingstone, 2004.
- 28) McGann PT, McDade J, Mortier NA, Combs MR, Ware RE. IgA-mediated autoimmune hemolytic anemia in an infant. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:837-9.
- 29) Yamada C, Serrano-Rahman L, Vasovic LV, Mohandas K, Uehlinger J. Antibody identification using both automated solid-phase red cell adherence assay and a tube polyethylene glycol antiglobulin method. *Transfusion.* 2008;48:1693-8.
- 30) Winters JL, Richa EM, Bryant SC, Tauscher CD, Bendix BJ, Stubbs JR. Polyethylene glycol antiglobulin tube versus gel microcolumn: influence on the incidence of delayed hemolytic transfusion reactions and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion.* 2010;50:1444-52.
- 31) Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoanti-

- bodies. *Transfusion*. 2009;49:235-42.
- 32) Dameshek W, Rosenthal MC, Schwartz LI: *N Engl J Med* 1951;244:117-127 (A-V)
 - 33) Atkinson JP, Frank MM Complement-independent Clearance of IgG-sensitized Erythrocytes: Inhibition by Cortisone *BLOOD*. 1974 44:629-37
 - 34) Atkinson JP, Frank MM Studies on the in vivo effects of antibody. Interaction of IgM antibody and complement in the immune clearance and destruction of erythrocytes in man. *J Clin Invest*. 1974 Aug;54(2):339-48.
 - 35) Schreiber AD, Pardons J, McDermott P, Cooper RA. Effect of Corticosteroids on the Human Monocyte IgG and Complement Receptors *J Clin Invest* 1975 56:1189-1197
 - 36) Fries LF, Brickman CM, Frank MM. Monocyte receptors for the Fc portion of IgG increase in number in autoimmune hemolytic anemia and other hemolytic states and are decreased by glucocorticoid therapy. *J Immunol*. 1983 Sep;131(3):1240-5.
 - 37) Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. In Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*, 7th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2009, pp 613-658
 - 38) Flores G et al: Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol*. 1993; 44: 237-242
 - 39) Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, Huebsch L, Hume H, McLeod A, Meyer R, Moltzan C, Nahirmiak S, Nantel S, Pineo G, Rock G. Guidelines on the use of intravenous immunoglobulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev*. 2007 Apr;21(2 Suppl 1):S9-56
 - 40) Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;116(11): 1831-1838 (review)
 - 41) Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Reviews* 26 (2012) 107-115 (review)
 - 42) Nanan R, Scheurlen W, Gerlich M, Huppertz HI. Severe low-titer cold-hemagglutinin disease responsive to steroid pulse therapy. *Ann Hematol*. 1995 Aug;71(2):101-2. (V P)
 - 43) Lahav M, Rosenberg I, Wysenbeek AJ. Steroid-responsive idiopathic cold agglutinin disease: a case report. *Acta Haematol*. 1989;81(3):166-8. (V ?)
 - 44) Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al (2004) Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 103:2925-2928 (P V)
 - 45) Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, et al (2006) Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma* 47: 253-260. (P V)
 - 46) Berentsen S, Randen U, Vagan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010;116(17): 3180-4. (P V)
 - 47) King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Seminars in Hematology*. 2005;42:131-136.
 - 48) Ness PM. How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic anemia in urgent situations? *Transfusion* 2006; 46: 1859-1862.
 - 49) Lucchini G, Masera N, Foti G, Assali G, Perseghin P, Biagi E. A life threatening paediatric case of acute autoimmune haemolytic anemia (AIHA) successfully cured by plasma exchange and combined immunosuppressive treatment. *Transfusion and Apheresis Science*. 2009;40:115-118.
 - 50) Beretta C, Leoni V, Rossi MR, Jankovic M, Patronati N, Foti G, Biagi E. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation therapy for severe acute respiratory distress syndrome in a child affected by rituximab-resistant autoimmune hemolytic anemia: a case report. *J of Med Case Reports*. 2009;3:6443.
 - 51) Burman RA, Glader BE. Resolution of severe Donath Landsteiner autoimmune hemolytic anemia temporally associated with institution of plasmapheresis. *Crit care Med*. 2002; 30:931-4.
 - 52) Mc Carthy IJ, Danielson CFM, Fernandez C et al. Intensive plasma-exchange for severe autoimmune hemolytic anemia in a four months-old infant. *J. Clinical Apheresis* 1999; 14:190-2.
 - 53) Gupta S, Szerszen A, Nakhil F, Varma S, Gottesman A, Forte F, Dhar M. Severe refractory autoimmune hemolytic anemia with both warm and cold autoantibodies that responded completely to a single cycle of rituximab: a case report. *J Med Case Reports*. 2011; 5:156.
 - 54) Szczepiorkowski ZM, Winters JF et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of Clinical Apheresis*. 2010;25:83-177.
 - 55) Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*. 2008 Apr;141(2):149-69. Review
 - 56) Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard JF, Bonnotte B, Fain O, Godeau B, Michel M. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol*. 2009 Mar;84(3):153-7. VA
 - 57) Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, Kentos A, Pierre P, Boulet D, Bries G, Lê PQ, Janssens A, Delannoy A. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med*. 2009 Nov;266(5):484-91. VA
 - 58) Peñalver FJ, Alvarez-Larrán A, Díez-Martin JL, Gallur L, Jarque I, Caballero D, Díaz-Mediavilla J, Bustelos R, Fernández-Aceñero MJ, Cabrera JR; Multi-institutional Retrospective Study on the use of rituximab in refractory AIHA. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*. 2010 Nov;89(11):1073-80. VA
 - 59) Barcellini W, Zanella A. Rituximab therapy for autoimmune haematological diseases. *Eur J Intern Med*. 2011 Jun;22(3):220-9. VAP
 - 60) Micheli F. Unmittelbare Effekte der Splenektomie bei einem Fall von erworbenen hämolytischen splenomegalischen Ikterus, Typhus Hayem-Widal. *Wien Klin Wschr* 1911 ; 24 : 1269-74.
 - 61) Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010 Sep 16;116(11):1831-8. Review.
 - 62) Crowther M, Chan YL, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4036-40. Review.
 - 63) Brodsky RA, Petri M, Smith BD, et al: *Ann Intern Med* 1998; 129: 1031-1035. (V A)
 - 64) Moyo VM, Smith D, Brodsky I, et al: *Blood* 2002; 100: 704-706. (V A, P)
 - 65) Panceri R, Fraschini D, Tornotti G, et al: *Haematologica* 1992; 77: 76-78. (V P)
 - 66) Willis F, Marsh JC, Bevan DH, Killick SB, Lucas G, Griffiths R, Ouwehand W, Hale G, Waldmann H, Gordon-Smith EC. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol*. 2001 Sep;114(4):891-8.
 - 67) Cheung WW, Hwang GY, Tse E, Kwong YL. Alemtuzumab induced complete remission of autoimmune hemolytic anemia refractory to corticosteroids, splenectomy and rituximab. *Haematologica*. 2006 May;91(5 Suppl):ECR13.
 - 68) Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Herrera-Garza JL, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood*. 2010 Dec 2;116(23):4783-5.
 - 69) Chao MM, Levine JE, Ferrara JL, Cooling L, Cooke KR, Hutchinson RJ, Yanik GA. Successful treatment of refractory immune hemolysis following unrelated cord blood transplant with Campath-1H. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Apr;50(4):917-9.
 - 70) Rovelli A, Corti P, Beretta C, Bovo G, Conter V, Mieli-Vergani G. Alemtuzumab for giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Nov;45(5):596-9.
 - 71) Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2; 345: 340-50.
 - 72) Sykes M, Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. *Nature*. 2005 Jun 2; 435: 620-7.
 - 73) Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, Van Laar J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica*. 2010 Feb; 95: 284-92.
 - 74) Heisel MA, Ortega JA. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1983 Summer;5(2):147-52; (P IV)
 - 75) Davies JM, Barnes R, Milligan D; British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med*. 2002 Sep-Oct;2(5):440-3.
 - 76) Rigden ML. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. *Am Fam Physician*. 2001 Feb 1;63(3):499-506, 508.

M. Pigazzi

Dipartimento di salute della donna e del bambino, Laboratorio di Oncoematologia, Università di Padova

Cosa c'è di nuovo a proposito delle alterazioni molecolari delle LAM del bambino

La leucemia acuta mieloide (AML) è una neoplasia caratterizzata da una proliferazione clonale anomala con capacità di auto-mantenimento delle cellule ematopoietiche. Le AML pediatriche possono essere classificati in diversi sottotipi, basate principalmente sul fenotipo e su specifiche anomalie genetiche. La prognosi della AML infantile è notevolmente migliorata negli ultime due decenni. In particolare, la probabilità di sopravvivenza libera da eventi (EFS) riportata da gruppi internazionali tra i quali in nostro gruppo italiano AIEOP varia tra il 40 e il 60%. Tale miglioramento è principalmente dovuto a una più corretta valutazione del rischio e quindi stratificazione dei pazienti in protocolli terapeutici specifici. Tuttavia, sono necessarie nuove terapie per curare al meglio i pazienti affetti da AML e per ridurre le complicanze che seguono al trattamento e le recidive. A tal fine, una migliore comprensione della biologia di questi tumori maligni aiuta sia a scoprire nuovi marker di malattia sia a individuare nuovi target per lo sviluppo di farmaci mirati.

La comprensione della biologia della AML è un argomento molto dibattuto e l'identificazione di alterazioni genetiche ricorrenti ha spiegato, in passato, molti dei processi che sono noti causare anomalie di proliferazione e differenziamento. La continua ricerca in campo biologico di alterazioni associate a un rischio clinico ha ultimamente implementato le classi di rischio che oggi vengono considerate alla diagnosi di AML e che guidano il percorso terapeutico dei pazienti. Sono stati recentemente identificati alcuni nuovi geni partner di MLL e alcune traslocazioni somatiche rare che si sono identificate associate con particolari sottogruppi di AML influenzandone l'andamento clinico. In particolare, più di 40

traslocazioni con diversi partner di fusione del gene MLL sono state identificate alla diagnosi di AML. Tuttavia, abbiamo scoperto che oltre il 90% delle traslocazioni di MLL nelle AML pediatriche avvengono coi geni AF9, AF10, AF6, ENL e ELL, mentre i rimanenti partner sono AF1, SEPT6, SEPT9, e AFX. Nella coorte di 741 bambini italiani con leucemia mieloide acuta, consecutivamente diagnosticati tra il 2000 e il 2008, 77 portavano riarrangiamenti di MLL (10,4%). La constatazione che le MLL-AML comprendono in realtà malattie con biologia e clinica molto ben distinte all'interno delle forme ad alto rischio, pone nuove considerazioni sulla fascia di rischio a cui assegnare questi pazienti nel futuro protocollo (1). In seguito, è stata valutata l'incidenza di alcune anomalie considerate rare nelle AML pediatriche, la del(4)(q12) FIP1L1-PDGFR α , t(16;21) (p11;q22) FUS/ERG, t(8;16) (p11;p13) MOZ/CBP, t(11;17) (q23;q12-21) MLL/AF17, t(4;11) (q35;q23) MLL/ArgB2, t(5;11)(q35;p15.5)NUP98/NSD1, t(3;5)(q25;q34)NPM1/MLF1, e MLLPTD permettendoci di identificare che la t(5;11) ha una incidenza non rara (2%) nei pazienti con cariotipo normale arruolati presso i centri AIEOP (2). Questa traslocazione inoltre è stata trovata associata molto spesso con FLT3ITD (nel 50% dei casi) garantendo, sia come anomalia isolata che insieme a FLT3ITD una pessima prognosi, e proponendosi come marcatore di un nuovo sottogruppo di AML, con assegnazione all'alto rischio nel prossimo protocollo. Infine, la ricerca di base sta fornendo modelli in vitro e in vivo che sostengono dei nuovi geni target con chiaro significato nel mantenimento e nella progressione della AML pediatrica, tra i quali ricordiamo ERG, CREB, miR34-b, e BAG1 (3-6), che potranno

aprire la strada per la costruzione di nuove molecole inibitrici e/o nuove associazioni di farmaci da valutare come future strategie terapeutiche.

Bibliografia

- 1) Pigazzi M, Masetti R, Bresolin S, Beghin A, Di Meglio A, Gelain S, Trentin L, Baron E, Giordan M, Zangrando A, Buldini B, Leszl A, Putti MC, Rizzari C, Locatelli F, Pession A, Te Kronnie G, Basso G. MLL partner genes drive distinct gene expression profiles and genomic alterations in pediatric acute myeloid leukemia: an AIEOP study. *Leukemia*. 2011 Mar;25(3):560-3. doi: 10.1038/leu.2010.316. Epub 2011 Feb 18. PubMed PMID: 21331072.
- 2) Pigazzi M, Manara E, Bisio V, Aveic S, Masetti R, Menna G, Zecca M, Pession A, Locatelli F, Basso G. Screening of novel genetic aberrations in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the AIEOP AML-2002 study group. *Blood*. 2012 Nov 1;120(18):3860-2. doi: 10.1182/blood-2012-09-454454. PubMed PMID: 23118215.
- 3) Pigazzi M, Manara E, Bresolin S, Tregnago C, Beghin A, Baron E, Giarin E, Cho EC, Masetti R, Rao DS, Sakamoto KM, Basso G. MicroRNA-34b promoter hypermethylation induces CREB overexpression and contributes to myeloid transformation. *Haematologica*. 2013 Apr;98(4):602-10. doi: 10.3324/haematol.2012.070664. Epub 2012 Oct 25. PubMed PMID: 23100280.
- 4) Sandoval S, Kraus C, Cho EC, Cho M, Bies J, Manara E, Accordi B, Landaw EM, Wolff L, Pigazzi M, Sakamoto KM. Sox4 cooperates with CREB in myeloid transformation. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):155-65. doi: 10.1182/blood-2011-05-357418. Epub 2012 May 24. PubMed PMID: 22627767; PubMed Central PMCID: PMC3390953.
- 5) Pigazzi M, Masetti R, Martinolli F, Manara E, Beghin A, Rondelli R, Locatelli F, Fagioli F, Pession A, Basso G. Presence of high-ERG expression is an independent unfavorable prognostic marker in MLL-rearranged childhood myeloid leukemia. *Blood*. 2012 Jan 26;119(4):1086-7; author reply 1087-8. doi: 10.1182/blood-2011-10-385815. PubMed PMID: 22282493.
- 6) Aveic S, Pigazzi M, Basso G. BAG1: the guardian of anti-apoptotic proteins in acute myeloid leukemia. *PLoS One*. 2011;6(10):e26097. doi: 10.1371/journal.pone.0026097. Epub 2011 Oct 10. PubMed PMID: 22016818; PubMed Central PMCID: PMC3189928.

B. Buldini
F. Rizzati
G. Basso

*U.O.C. Clinica di Oncoematologia
Pediatria, Dipartimento di salute
della donna e del bambino,
Azienda Ospedaliera Università di
Padova*

Monitoraggio della malattia residua minima nelle LAM: il futuro è nella citofluorimetria?

Gli attuali protocolli terapeutici, utilizzati nella cura dei pazienti pediatrici affetti da Leucemia Mieloide Acuta (LMA), permettono di ottenere una probabilità di event-free-survival (EFS) maggiore del 55%. Tra i pazienti in remissione completa (RC), tuttavia, il 35% ricade [1]; ciò è dovuto, verosimilmente, alla persistenza di blasti nel midollo, resistenti alla terapia e possibili responsabili della ricaduta del paziente.

La valutazione morfologica non è in grado di individuare con certezza i blasti residui, specialmente se inferiori al 5% sul totale delle cellule midollari. Da qui nasce l'esigenza di utilizzare nuove metodiche dotate di maggior sensibilità per ricercare e quantificare la malattia residua durante le fasi della terapia.

Nella valutazione della Malattia Residua Minima (MRM), le tecniche di biologia molecolare sono applicabili solo in presenza di marcatori genetici di malattia quali i trascritti di fusione (RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, MLL-AF9, MLL-AF10, MLL-ENL, MLL-ELL) e le mutazioni di NPM1, DNMT3A, FLT3-ITD, evidenziabili in meno di un terzo dei pazienti con LMA.

L'impatto prognostico della MRM molecolare, peraltro, non è stato ancora definito in maniera chiara, ad eccezione della Leucemia Acuta Promielocitica (LAP), dove la persistenza del trascritto in PCR sembra correlare con un alto rischio di recidiva ed interventi terapeutici precoci hanno portato al miglioramento dell'outcome [2].

L'identificazione di fenotipi aberranti su cellule leucemiche, mediante citometria a flusso, presenta potenzialmente una serie di vantaggi (rapidità dell'analisi, costo ridotto della metodica e applicabilità superiore rispetto alla biologia molecolare) che sottolineano il possibile utilizzo della CFM per la valutazione

della MRM nelle LMA. Allo scopo di estendere l'utilizzo della MRM a tutti i pazienti affetti da LMA, e non solo a quelli con specifiche aberrazioni citogenetiche all'esordio, numerosi studi hanno analizzato l'utilità della citofluorimetria (CFM) nell'individuare la presenza di MRM in pazienti in remissione morfologica ed il suo impatto prognostico. In uno studio su 126 adulti con LMA in RC, San Miguel et al. hanno dimostrato che la presenza di MRM individuata tramite CFM correla con un rischio molto più elevato di recidiva rispetto a quello dei soggetti con MRM negativa [3]. Analoghi risultati sono emersi dal primo studio pediatrico del Children's Cancer Group su 252 pazienti pediatrici con LMA in remissione morfologica. In questo studio, il 16% dei pazienti in RC è risultato presentare malattia occulta alla CFM ed avere un rischio 4.8 volte superiore di recidivare rispetto a quello dei pazienti con CFM-MRM negativa, con un Event-Free-Survival (EFS) a 3 anni del 41% rispetto al 69% [4].

I risultati su casistica pediatrica dell'I-BFM evidenziano che la CFM-MRM, eseguita a time points precoci (prima del giorno 84) rappresenta un indice predittivo significativo dell'outcome del trattamento (in termini di EFS a 3 anni): in particolare, prima del secondo ciclo di induzione (giorno 28 dalla diagnosi), la CFM-MRM differenzia pazienti pediatrici a buona o scarsa prognosi [5].

L'utilità della CFM-MRM è stata recentemente valutata in maniera prospettica in 230 pazienti pediatrici affetti da LMA, arruolati nel trial clinico AML02 del St Jude Children's Research Hospital. I risultati dello studio evidenziano una stretta correlazione tra CFM-MRM e prognosi: la presenza di MRM positiva al giorno+22 si asso-

cia a prognosi sfavorevole, con un EFS a 3 anni del 43.1% rispetto al 73.6% dei pazienti con MRM negativa. L'analisi multivariata ha permesso di riconoscere nella CFM-MRM >1% del giorno +22 un fattore prognostico indipendente, in grado di influenzare negativamente sia l'EFS sia l'Overall-Survival (OS) [6].

Analoghi risultati sono stati ottenuti su 94 pazienti pediatrici affetti da LMA arruolati in un singolo trial (DCOG ANLL97/MRC AML12). I livelli di CFM-MRM su aspirato midollare eseguito dopo il primo ciclo di chemioterapia di induzione, sono stati dimostrati correlati all'outcome dei pazienti Relapse-Free-Survival (RFS) a 3 anni: 85% \pm 8% se MRM negativa, 64% \pm 10% se MRM positiva-bassa e 14 \pm 9% se MRM positiva-alta). Questo studio sottolinea ulteriormente che la CFM-MRM è applicabile nella maggioranza dei bambini affetti da LMA e che i livelli di MRM, dopo il primo ciclo di induzione, forniscono importanti informazioni prognostiche da utilizzare nel programma terapeutico [7].

Un ulteriore conferma del significato prognostico della CFM-MRM deriva da un recente studio su 249 pazienti trattati secondo il protocollo AAML03P1 del Children's Oncology Group: la presenza di MRM al primo ciclo di induzione si associa a una prognosi sfavorevole con un Relapse-Risk (RR) a tre anni del 60%, rispetto al 29% dei pazienti con MRM negativa [8].

Un ultimo studio del gruppo di Campana ha confrontato due delle metodiche utilizzate per la valutazione della MRM nelle LMA: RQ-PCR e citofluorimetria. Le due metodiche hanno evidenziato possibili risultati discordanti; la CFM-MRM si è dimostrata, in questo studio, associata significativamente all'outcome del paziente, a differenza della ricerca in MRM di trascritti di fusione mediante RQ-PCR. Questo studio ha anche sottolineato come lo studio morfologico della risposta alla terapia abbia un valore prognostico limitato rispetto alla CFM-MRM [9,10].

Gli studi sopracitati suggeriscono il verosimile utilizzo della CFM-MRM come standard per nuovi protocolli terapeutici, in associazione ai fattori di rischio morfologici, citogenetici e molecolari già in uso. Ciò è stato ulteriormente evi-

denziato in un recente studio del gruppo di Padova, i cui risultati confermano i dati dei gruppi americani e olandesi, ottenuti in serie di pazienti diverse e trattati con protocolli terapeutici diversi.

Bibliografia

- Pession et al Blood in press
- Meloni G., Diverio D., Vignetti M., Avvisati G., Capria S., Petti MC., Mandelli F., Lo Coco F. Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene. *Blood* 1997; 90: 1321-1325.
- San Miguel JF, Vidriales MB, Lopez-Berges C et al. Early immunophenotypical evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification. *Blood* 2001;98:1746-1751.
- Sievers EL, Lange BJ, Alonzo TA, Gerbing RB, Bernstein ID, Smith FO, Arceci RJ, Woods WG, Loken MR. Immunophenotypic evidence of leukemia after induction therapy predicts relapse: results from a prospective Children's Cancer Group study of 252 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2003 May 1;101(9):3398-406.
- Langebrake C., Creutzig U., Dworzak M. et al. Residual disease monitoring in childhood acute myeloid leukemia by multiparameter flow cytometry: the MRD-AML-BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:3686-3692.
- Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, Ribeiro RC, Bowman WP, Taub J, Pounds S, Razzouk BI, Lacayo NJ, Cao X, Meshinchi S, Degar B, Airewele G, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Downing JR, Leung W, Pui CH, Campana D. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):543-52.
- Van der Velden VHJ, A van der Sluijs-Geling, BES Gibson, JG te Marvelde, PG Hoogeveen, WCJ Hop, K Wheatley, MB Bierings, GJ Schuurhuis, SSN da Graaf, ER van Wering and JJM van Dongen. Clinical Significance of flowcytometric minimal residual detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol. *Leukemia* 2010; 24: 1599-1606.
- Loken M, Alonzo T, Pardo L, Gerbing R, Raimondi C, Hirsch B, Ho P, Franklin J, Copper T, Gams A, Meshinchi S. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. *Blood* 2012; 20:1581-1588.
- Inaba H, Coustan-Smith E, Cao X, Pounds SB, Shurtleff SA, Wang KY, Raimondi SC, Onciu M, Jacobsen J, Ribeiro RC, Dahl GV, Bowman WP, Taub JW, Degar B, Leung W, Downing JR, Ching-Hon Pui, Rubnitz JE, Campana D: Comparative Analysis of Different Approaches to Measure Treatment Response in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30:3625-3632.
- Coustan-Smith E., Campana D. Should evaluation for minimal residual disease be routine in acute myeloid leukemia?. *Current Opinion in Haematology* 2013; 20:86-92.

F. Di Florio¹
F. del Bufalo¹
G. Persano¹
A. Mastronuzzi¹
F. Locatelli^{1,2}

¹Dipartimento di Oncoematologia
Pediatrica, IRCCS Ospedale
Pediatrico Bambino Gesù, Roma
²Università di Pavia

La strategia di trattamento delle leucemie mieloidi acute pediatriche: da uno sguardo al passato alla proiezione futura

Le Leucemie Mieloidi Acute (LAM) rappresentano il 15-20% delle leucemie acute del bambino. In Italia, ogni anno, si ammalano circa 60-70 bambini d'età compresa tra 0 e 15 anni. Bambini con trisomia 21 costituzionale sono esposti ad un particolare rischio di sviluppare, soprattutto nei primi 4 anni di vita, LAM a differenziazione citotipica megacariocitaria. La prognosi di questo gruppo di patologie è progressivamente migliorata nel corso degli anni, grazie all'utilizzo di strategie di stratificazione dei pazienti in differenti gruppi di rischio, all'uso di una chemioterapia intensiva basata sull'associazione di diversi farmaci e, in taluni casi, grazie all'utilizzo di procedure trapiantologiche. Più in particolare, gli attuali schemi chemioterapici d'induzione permettono di assicurare a circa l'85% dei bambini con LAM il raggiungimento di una remissione completa (RC), mentre le terapie di consolidamento post-remissionale, compreso il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) garantiscono una probabilità di sopravvivenza libera da eventi (event free survival, EFS) a 5 anni pari al 55% e una probabilità di sopravvivenza (overall survival, OS) globale del 65% a 5 anni. Questi dati, ricavati dall'analisi dei pazienti arruolati nel Protocollo AIEOP LMA 2002, con un follow-up mediano di circa 40 mesi, sono assolutamente comparabili e competitivi con quanto riportato nella letteratura scientifica (1,2).

Nel corso degli anni, l'AIEOP ha contribuito notevolmente al miglioramento delle probabilità di guarigione dei bambini con LAM grazie alla generazione di differenti protocolli che si sono evoluti nel tempo sulla base delle migliori conoscenze farmacologiche, fisiopatologiche e molecolari delle LAM (LAM-82, -87, -87M, -92 e

2002). La terapia di induzione dei primi tre Protocolli consisteva in un backbone classico 3+7 basato sull'uso di daunorubicina (45-60 mg/mq/die per 3 giorni) + citarabina (il più delle volte in infusione continua alla dose di 100-200 mg/mq per 5-7 giorni). A partire dal LAM-92, è stato introdotto nella terapia di induzione l'etoposide (100 mg/mq/die per 5 giorni) e alla daunorubicina si è sostituita l'idarubicina, quest'ultimo farmaco essendo stato associato a risultati a lungo termine più incoraggianti rispetto a quelli ottenuti con la daunorubicina (3). Un notevole contributo al miglioramento della sopravvivenza nei protocolli AIEOP è stato fornito dal sempre più consolidato utilizzo del TCSE nella terapia post-remissionale.

Come già accennato, punto cardine per l'evoluzione del trattamento delle LAM è rappresentato dalle maggiori conoscenze biologiche e molecolari che ci permettono di attuare una più adeguata stratificazione dei pazienti. Sebbene alla classificazione delle LAM stabilita nel 1976 dal gruppo FAB va il merito di aver permesso di superare le preesistenti divergenze classificative (4), attualmente questa classificazione non è da sola sufficiente per la suddivisione dei pazienti in classi di rischio a cui far corrispondere strategie terapeutiche più o meno intensive. L'emergenza di nuove informazioni genetiche e cliniche sulle LAM ha permesso di revisionare la precedente classificazione fino ad arrivare, nel 2008 a considerare nella nuova classificazione WHO non solo le caratteristiche morfologiche, ma anche le anomalie genetiche individuabili nei blasti leucemici.

Il ruolo prognostico delle alterazioni genetiche è stato recentemente oggetto di studio da parte del Medical Research Council Study Group (MRC), il quale, analizzando 729 pazienti pediatriche

arruolati tra il 1988 e il 2002 nei trial AML10 e AML12, conferma la prognosi favorevole dei pazienti con t(8;21) e inv(16), con un OS rispettivamente pari ad 80% e 81%, e quella sfavorevole dei pazienti con anomalie del braccio lungo del cromosoma 5 (5q), monosomia del cromosoma 7 e t(6;9)(p23;q34), con un OS del 27%, 32% e 50%. Inoltre, la presenza di alterazioni del braccio corto del cromosoma 12 risulta associata a prognosi sfavorevole, con un OS del 35% (5). L'analisi dei dati relativi ai 205 pazienti arruolati al Protocollo AIEOP LAM 2002/01 dal 2002 al 2007 supporta pienamente i dati riportati nella letteratura (6).

Nell'intento di ricercare nuovi marcatori molecolari utili a definire una stratificazione del rischio dei pazienti pediatrici affetti da LAM non portatori di alcuna anomalia citogenetica associata, la letteratura ha prodotto dati interessanti tracciando la mappa di una più adeguata caratterizzazione biologica di questa malattia (7,8).

A tal proposito particolarmente rilevante è la ricerca di mutazioni di FLT3 ormai routinariamente eseguita in tutti i casi di LAM citogeneticamente normali. Le mutazioni del gene che determinano l'attivazione costitutiva del recettore di FLT3 sono rappresentate da mutazioni puntiformi a livello del dominio tirosin-kinasico (3% dei casi) e vengono globalmente classificate come FLT3-TKD (FLT3- Tyrosine Kinase Domain) (9) o più frequentemente (17-20%) da duplicazioni a carico di un dominio che codifica per la porzione iuxta-membrana del recettore (10) definite FLT3-ITD. La letteratura è ormai concorde nel definire FLT3-ITD come la mutazione molecolare più frequente nelle LAM a cariotipo normale (45%) e tra le più importanti sotto il profilo prognostico (11). E' ormai assodato che i pazienti pediatrici e adulti affetti da LAM e con FLT3-ITD, si caratterizzano per una cattiva prognosi e per una scarsa risposta già alle terapie d'induzione. L'identificazione di questo sottogruppo di pazienti è rilevante oltre che per stratificarli in un gruppo ad alto rischio di recidiva (e quindi per sottoporli a trattamenti più aggressivi), anche per la particolare risposta di questa forma di LAM a nuovi agenti terapeutici quali il sorafenib. Il gruppo del St. Jude Children Hospital ha recentemente documentato l'efficacia del Sorafenib come inibitore multiplo di tirosin chinasi inclusa FLT3, come monoterapia o in combinazione con altri farmaci quali l'Ara-C o la clofarabina in bambini affetti da LMA recidiva o refrattaria. (12) Allo scopo di ottenere una migliore stratificazione del rischio nei pazienti affetti da LAM, negli ultimi anni ha suscitato grande interesse lo studio della malattia residua minima (MRM), valutata sia attraverso metodiche di biologia molecolare, basate sulla ricerca di specifici geni di fusione (13-16) utilizzando la RT-PCR per identificare specifiche aberrazioni citogenetiche all'esordio, sia attraverso metodiche di citofluorimetria (CFM). L'utilità della CFM-MRM è stata recentemente valutata prospetticamente in 230 pazienti pediatrici affetti da LAM arruolati nel trial clinico AML02 del St. Jude Children's Research Hospital (17). I risultati dello studio evidenziano una stretta correlazione tra CFM-MRM dopo la terapia d'induzione e prognosi finale dei pazienti pediatrici.

Se la migliore stratificazione dei pazienti sulla base delle caratteristiche genetico-molecolari e della misurazione della

MRD, l'approccio trapiantologico e l'introduzione di nuovi farmaci target ha permesso di raggiungere i risultati ad oggi ottenuti, un ruolo di non secondaria importanza è rappresentato dall'applicazione di misure di profilassi anti-infettive più intensive, indispensabili per garantire un'efficace copertura rispetto al rischio di sviluppare complicanze batteriche e/o fungine di significativa gravità o talora fatali in pazienti nei quali i trattamenti potentemente mielosoppressivi inducono prolungati periodi di profonda neutropenia.

Bibliografia

- Rubnitz JE. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012 Jun 21;119(25):5980-8;
- Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(24):4007-4013
- Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: Results of study acute myeloid leukemia-Berlin-Frankfurt-Munster 93. *J Clin Oncol* 2001;19:2705-2713.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias: French-American-British Cooperative Group. *Br J Haematol*. 1976;33:451-458
- Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2674-81.
- Pigazzi M, Masetti R, Bresolin S, et al. MLL partner genes drive distinct gene expression profiles and genomic alterations in pediatric acute myeloid leukemia: an AIEOP study. *Leukemia*. 2011 Mar;25(3):560-3.
- Kaspers GJ, Zwaan CM. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality care of all patients. *Haematologica* 2007; 92(11):1519-32
- Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendation from an international expert panel, on behalf of European leukemiaNet. *Blood* 2010.21.115(3):453-74
- Liang D-C, Shih L-Y, Hung I-J, et al. FLT3-TKD mutation in childhood acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2003. 17(5):883-6.
- Kiyoi H, Towatari M, Yokota S, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia* 1998; 12(9): 1333-1337.
- Meshinchi S, Woods WG, Stirewalt DL, et al. Prevalence and prognostic significance of Flt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 97(1): 89-94.
- Inaba H et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapse/refractory leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3293-3300
- Viehmann S, Teigler-Schlegel A, Bruch J et al. Monitoring of minimal residual disease (MRD) by real-time quantitative reverse transcription PCR (RQ-RT-PCR) in childhood acute myeloid leukemia with AML1/ETO rearrangement. *Leukemia* 2003;17:1130-1136.
- Tobal K, Pagliuca A, Bhatt B et al. Mutation of the human FMS gene (M-CSF receptor) in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1990;4:486-489.
- Buonamici S, Ottaviani E, Testoni N et al. Real-time quantitation of minimal residual disease in inv(16)-positive acute myeloid leukemia may indicate risk for clinical relapse and may identify patients in a curable state. *Blood* 2002;99:443-449.
- Miller WH Jr, Levine K, DeBlasio A et al. Detection of minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia by a reverse transcription polymerase chain reaction assay for the PML/RAR-alpha fusion mRNA. *Blood* 1993;82:1689-1694.
- Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010 Jun;11(6):543-52. Epub 2010 May 5.

U. Creutzig

*Pediatric Haematology and
Oncology, Hannover Medical
School, Hannover, Germany*

Evolution of treatment of childhood AML: the AML-BFM experience

Introduction

The first German multicenter treatment study for AML in childhood started in 1978(10). The drugs with the highest efficacy in AML, cytarabine and anthracyclines, were combined during induction and consolidation, followed by preventive cranial irradiation and maintenance therapy similar to that in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) (33). The remission rate of study AML-BFM 78 was 80%, and the 5-year survival rate increased from less than 10% before 1970 to 40%. Five subsequent trials have further increased the 5-year survival to now 70% and even 90% in the subgroup of core-binding factor leukaemias by using an intensified and optimised treatment schedule(18,32). The AML-BFM studies always used the experience from the previous study to optimize the next study (Figure 1). This approach was essential together with improved supportive treatment and experience of the medical staff for the

step-wise and considerable increase of long-term survival within the six subsequent AML-BFM studies. Better risk group stratification and improved allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was beneficial in children with adverse prognosis and in those who relapsed (27,35). The success relied also on improvements of emergency strategies to avoid early deaths by haemorrhage and on infectious disease management and supportive therapy (7,21).

Development of Diagnosis and Classification

Diagnosis of AML was based until the end of the 90s mainly on morphology together with cytochemistry [mainly myeloperoxidase (MPO) and nonspecific esterase (NSE)] and immunophenotyping and subtypes were classified according to the FAB criteria (1,2).

The use of cytogenetic characteristics

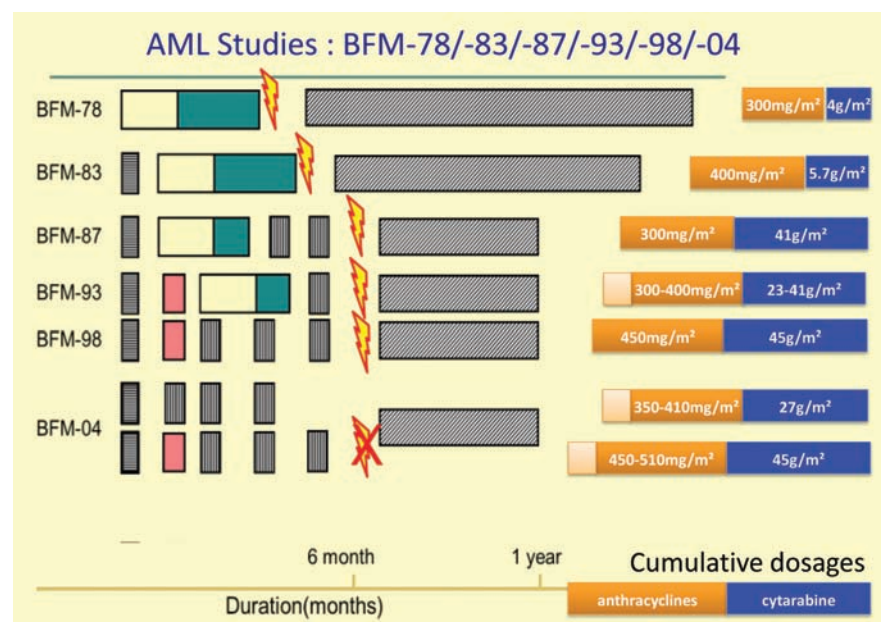


Figure 1

of AML in addition to morphology and immunophenotyping is standard today(15,16). During the last 15 years a lot of molecular genetic changes could be found as new diagnostic methods were available. This led to the inclusion of molecular genetic definitions into the WHO classification of AML in 1999 (26). The last actualisation of the WHO AML classification from 2008 is used nowadays within the AML-BFM studies(40). The recently characterised karyotypes/mutations $t(7;12)(q36;p13)/t(7;12)(q32;p13)$ and $t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98/NSD1$, which indicate an adverse prognosis in childhood AML, have not yet been include in the WHO classification (16). This refined classification will possibly support a more individualized treatment in the future.

Development of Treatment

STUDIES IN THE 80s: AML-BFM 78, - 83 AND -87

The first of the successive BFM-AML studies was already mentioned above. In the following study AML-BFM 83 the AML- specific intensive induction ADE (cytarabine, daunorubicin, etoposide) was introduced, starting before the 8 week consolidation used in the preceding study 78. With this approach the outcome could be improved significantly (6,9). This improvement was related especially to patients with AML FAB M1/2 and Auer rods, AML FAB M3 and AML FAB M4eo – representing the group of AML patients, who could be identified as standard risk patients later (8,11).

RISK GROUP STRATIFICATION

The risk group stratification (Figure 2) was based mainly on results of study AML-BFM 83. The response in bone marrow on day 15 was added when more data including those of study AML-BFM 87 were available. These risk groups have been used with minimal changes until the recent study AML-BFM 2004 (e.g. adding the FLT3-ITD status for definition of standard risk patients) (11,22). Future risk group stratification will be mainly based on genetic data (16).

STUDIES AML BFM 87 -98/2004 - CRANIAL IRRADIATION

In study AML-BFM 87 CNS-negative patients with an ini-

tial WBC count of $<70,000/\mu\text{L}$ were randomized to receive or not cranial irradiation (CNS-RT) (12 Gy for <1 year olds, 15 Gy for $1 - <2$ year olds, 18 Gy for >2 year olds) after consolidation and intensification with 2 courses of high-dose cytarabine. All patients were also given intrathecal cytarabine (14). Results including the non-randomized patients showed an increased risk of mainly bone marrow relapse in non-irradiated patients. Therefore, cranial irradiation remained a treatment component in the AML-BFM protocols until recently (14,17). Over two study periods (AML-BFM 98 and -2004) patients were randomized to receive CNS-RT of 18 Gy (standard) or 12 Gy to evaluate the efficacy of the lower dose and to reduce late effects. Outcomes and incidence of relapse were similar in both groups of patients (17). Currently, CNS-directed therapy in most AML study groups do not include prophylactic CNS-RT, but only intrathecal chemotherapy in their treatment regimens because of the late effects of CNS-RT known from ALL studies. A lower CNS relapse rate was recently reported with triple intrathecal therapy (cytarabine, methotrexate, hydrocortisone) compared to cytarabine only (31). This encouraged us recently to replace cranial irradiation by intensified intrathecal therapy alone in CNS-negative children.

STUDIES IN THE 90s: AML-BFM 93 AND 98

In study AML-BFM 93 intensification with high dose cytarabin/mitoxantrone (HAM) resulted in a further improvement of treatment results in high risk patients (Figure 3). We could also show that idarubicin produced a better blast cell reduction at day 15 with comparable acute toxicity (conversion rate 5:1, daunorubicin $60 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 3 \text{ days}$: idarubicin $12 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 3 \text{ days}$) (12,13).

In study AML-BFM 98 the replacement of the 6-week consolidation by two short cycles of high drug intensity, but the same cumulative doses of anthracyclines, resulted in comparable event free survival rates. However, tolerability and toxicity of the short course therapy was better than the continuous treatment over 6 weeks (20). The administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) after induction was also randomized. G-CSF led to shorter periods of neutropenia, but not to a reduction of severe infections(20). We could further

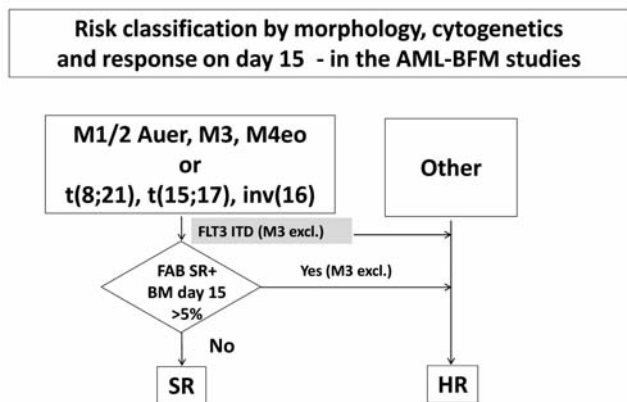


Figure 2

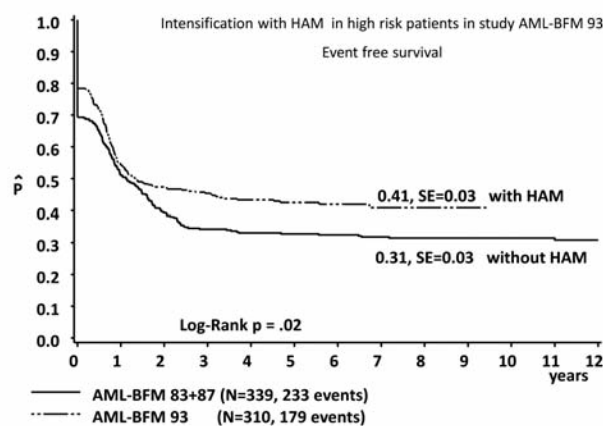


Figure 3

demonstrate that G-CSF treatment of childhood AML that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of relapse (24).

STUDY AML-BFM 2004

Study AML-BFM 2004 aimed to evaluate whether treatment efficacy in children with AML can be improved by substituting idarubicin for the less cardiotoxic liposomal daunorubicin (L-DNR) in induction at an increased cumulative anthracycline dosage. Results of the randomization will be presented and published soon (19). Overall survival in the total group of patients and in both risk groups improved compared to the previous study AML-BFM 98: Five years survival (total group) 73% + 2% vs. 65% + 2%, plogrank=0.001. This improvement may be attributable to the in general very intensive therapy regimen and early therapy intensification in those with unfavourable response as well as improved treatment for patients with initial non-response or relapse, but also to better supportive care.

Additional studies addressing the management of AML patients with relapse, myeloid leukaemia in Down's syndromes and HSCT have started in 2001, 2007 and 2010, respectively.

APPROACH OF THE AML-BFM STUDIES

In summary, the results of the AML-BFM therapy since 1978 show, that a disease which was in most patients incurable during the 70s, in between has achieved cure rates in the range of 70% (Figure 4) (32). However, to achieve this success, a very intensive and relatively toxic treatment is required (28). This treatment together with better diagnostics was continuously optimized within the uniform treatment concepts in paediatric oncology in Germany. Quality improvement of therapy and a consequent implementation of a central and controlled reference diagnostic and central advice by the study coordinators were responsible for the administration of such treatment.

Gain of experience concerning emergency care in case of hyperleukocytosis, tumor lysis-syndrome, bleeding or infec-

tious complications, was distributed by the study coordinators. This led to a reduction of early deaths from 8% to 4% (21). The therapy associated mortality in remission was always low in the AML-BFM studies (in the range of 3-4%) (21,23).

Comparing results of the AML-BFM studies with those of other international paediatric AML-groups, comparable good results have been achieved recently by the British AML-trials of the Medical Research Council (MRC), the studies of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO), the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group (JPLSG) and within the St. Jude AML Study Group (29,34,37,38).

However, different approaches have been used. One aim of the AML-BFM Studies was to avoid acute and long-term toxicity as much as possible. One example is allogeneic-HSCT which gives more severe side-effects and results more often in secondary malignancies than chemotherapy only. Results with HSCT in first remission were internationally in the same range, but there was a significant difference in prognosis in favour of the children receiving chemotherapy only in the AML-BFM studies compared to those in the United States (US), which might be due to the lower intensity of chemotherapy used in the US trials (5). To optimize treatment, HSCT in first remission is not recommended in general, but only in specific subgroups of high risk patients (27,30). With this strategy a low number of patients will be exposed to the HSCT related side effects. HSCT in first remission was performed in only 10% of all patients in the AML-BFM studies (4), which is much lower compared to the percentage in the US trials (41).

Another issue is anthracycline cardiotoxicity: It is known that higher doses of anthracyclines improve outcome (25). However, toxicity, especially acute and late cardiotoxicity, is dose related and limits the cumulative dose (39). Furthermore, young children are more sensitive to this drug than older people. We have split the daily anthracyclines dose and have prolonged the infusions time in order to avoid high peak serum concentrations (3). In study AML-BFM 2004 a liposomal anthracyclines which has a low concentration in the heart was introduced (36). First results indicate that the daunorubicin dose could be increased (80 mg/m² × 3 days) during induction without increasing acute and long-term cardiotoxicity thus far.

Despite these impressive results which have been achieved within the AML-BFM studies, further efforts are needed to improve the knowledge of the leukaemogenesis and biology of AML, which may then translate into better treatment options and improved cure rates. This should be achieved together with better risk-group adapted therapy and a reduction of late effects.

Acknowledgement: The author thanks Günter Schellong, Jörg Ritter, Helmut Gadner, Michael Dworzak and Dirk Reinhardt for their most valuable contribution. They have introduced and coordinated the AML-BFM studies in Germany and Austria.

The AML-BFM studies were supported by the Deutsche Krebshilfe e.V.

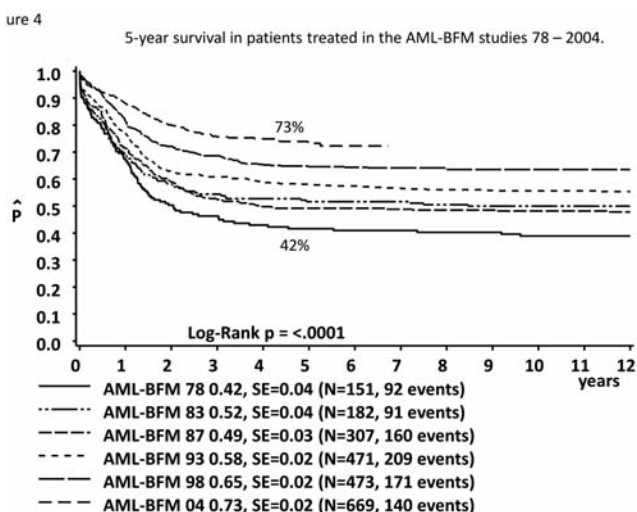


Figure 4

Reference List

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med* 103: 626-9, 1985.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). *Br J Haematol* 78: 325-9, 1991.
3. Bielack SS, Erchtman R, Kempf Bielack B, Winkler K. Impact of scheduling on toxicity and clinical efficacy of doxorubicin: what do we know in the mid-nineties? *Eur J Cancer* 32A: 1652-60, 1996.
4. Creutzig U, Reinhardt D. Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation? - A European view. *Br J Haematol* 118: 365-77, 2002.
5. Creutzig U, Reinhardt D, Zimmermann M, Klingebiel T, Gadner H. Intensive chemotherapy versus bone marrow transplantation in pediatric acute myeloid leukemia: a matter of controversies. *Blood* 97: 3671-2, 2001.
6. Creutzig U, Ritter J, Budde M, Riehm H, Henze G, Lampert F, Gerein V, Müller-Weihrich S, Niethammer D, Spaar H-J, Schellong G. Aktuelle Ergebnisse der kooperativen AML-Therapiestudien bei Kindern: BFM-78 und -83. *Klin Pädiatr* 198: 183-90, 1986.
7. Creutzig U, Ritter J, Budde M, Sutor A, Schellong G. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer* 60: 3071-9, 1987.
8. Creutzig U, Ritter J, Niederbierbaum-Koczy G, Harbott J, Schellong G. Prognostische Bedeutung der Eosinophilie bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie in den Studien AML-BFM-78 und -83. *Klin Pädiatr* 201: 220-6, 1989.
9. Creutzig U, Ritter J, Riehm H, Budde M, Schellong G. The childhood AML-studies BFM-78 and -83: Treatment results and risk factor analysis. *Haematol Blood Transf* 30: 71-5, 1987.
10. Creutzig U, Ritter J, Riehm H, Langermann H-J, Henze G, Kabisch H, Niethammer D, Jürgens J, Stollmann B, Lasson U, Kaufmann U, Löffler H, Schellong G. Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia: A report of the German cooperative study AML-BFM-78. *Blood* 65: 298-304, 1985.
11. Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in the study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. *Blood* 75: 1932-40, 1990.
12. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Hermann J, Gadner H, Blütters-Sawatzki R, Niemeyer CM, Schwabe D, Selle B, Boos J, Kühl J, Feldges A, for the AML-BFM Study Group. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: Results of study AML-BFM 93. *Leukemia* 15: 348-54, 2001.
13. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, Henze G, Jürgens H, Kabisch H, Havers W, Reiter A, Kluba U, Niggli F, Gadner H. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J Clin Oncol* 19: 2705-13, 2001.
14. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Schellong G, for the AML-BFM Study Group. Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia (AML): unexpected results of the childhood AML Study BFM-87. *J Clin Oncol* 11: 279-86, 1993.
15. Creutzig U, Sperling Ch, Harbott J, Ritter J, Zimmermann M, Löffler H, Riehm H, Schellong G, Ludwig W-D. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: Results of Study AML-BFM-87. *Blood* 86: 3097-108, 1995.
16. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJ, Reinhardt D. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 120: 3187-205, 2012.
17. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Fleischhack G, von Neuhoff C, Sander A, Schrauder A, von Stackelberg A, Ritter J, Stary J, Reinhardt D. CNS irradiation in pediatric acute myeloid leukemia: equal results by 12 or 18 Gy in studies AML-BFM98 and 2004. *Pediatr Blood Cancer* 57: 986-92, 2011.
18. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, von Neuhoff C, Sander A, Schrauder A, Teigler-Schlegel A, Stary J, Corbacioglu S, Reinhardt D. Second induction with high-dose cytarabine and mitoxantrone: different impact on pediatric AML patients with t(8;21) and with inv(16). *Blood* 118: 5409-15, 2011.
19. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Bourquin J-P, von Neuhoff C, Sander A, Stary J, Reinhardt D. Study AML-BFM 2004: Improved Survival In Childhood Acute Myeloid Leukemia without Increased Toxicity. *Blood* 116[21], Abstract 181. 2010.
20. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeyer CM, Reiter A, Ritter J, Dworzak M, Stary J, Reinhardt D. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 24: 4499-506, 2006.
21. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 22: 4384-93, 2004.
22. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Löffler H, Schellong G. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 104: 630-9, 1999.
23. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, Jürgens H, Kabisch H, Reiter A, Riehm H, Gadner H, Schellong G. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 19: 2030-42, 2005.
24. Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, Scharn N, Gerneshausen M, von Neuhoff N, Zwaan CM, Reinhardt K, Hollink IH, Klusmann JH, Lehrbecher T, Roettgers S, Stary J, Dworzak M, Welte K, Creutzig U, Reinhardt D. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemias that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of relapse. *J Clin Oncol* 28: 2591-7, 2010.
25. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, Racevskis J, Dewald GW, Ketterling RP, Bennett JM, Rowe JM, Lazarus HM, Tallman MS. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 361: 1249-59, 2009.
26. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17: 3835-49, 1999.
27. Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M, Kremens B, Vormoor J, Dworzak M, Creutzig U, Klingebiel T. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica* 97: 21-9, 2012.
28. Lehrbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 18: 72-7, 2004.
29. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L, Gustafsson G. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukaemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol* 122: 217-25, 2003.
30. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 116: 2205-14, 2010.
31. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 9: 257-68, 2008.
32. Reinhardt D, von Neuhoff C, Sander A, Creutzig U. [Genetic Prognostic Factors in Childhood Acute Myeloid Leukemia.]. *Klin Pädiatr* [Epub ahead of print]: 2012.
33. Riehm H, Gadner H, Henze G, Langermann H-J, Odenwald E. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 2: 299-306, 1980.
34. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, Ribeiro RC, Bowman WP, Taub J, Pounds S, Razzouk BI, Lacayo NJ, Cao X, Meshinchi S, Degar B, Airewele G, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Downing JR, Leung W, Pui CH, Campana D. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 11: 543-52, 2010.
35. Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, Fleischhack G, von Neuhoff C, Reinhardt D, Kaspers GJ, Creutzig U. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 24: 1422-8, 2010.
36. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 10: 337, 2010.
37. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 101:

- 130-40, 1998.
38. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, Yabe H, Nakayama H, Kudo K, Kobayashi R, Hamamoto K, Imaizumi M, Morimoto A, Tsuchiya S, Hanada R. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 27: 4007-13, 2009.
 39. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* CD005008, 2009.
 40. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114: 937-51, 2009.
 41. Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, Dusenbery K, DeSwarte J, Arthur DC, Lange BJ, Kohnrinsky NL. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 97: 56-62, 2001.

R. Masetti
A. Pession

*Oncologia ed Ematologia
Pediatrica "Lalla Seràgnoli"
Clinica Pediatrica
Università di Bologna*

Leucemie mieloidi acute del bambino: solo chemioterapia per la cura?

La prognosi dei pazienti pediatrici affetti dal Leucemia Acuta Mieloide (LAM) è considerevolmente migliorata nelle ultime decadi. Gli studi più recenti riportano una sopravvivenza globale (OS) superiore al 60-65% e una sopravvivenza libera da malattia (EFS) a 5 anni tra il 55 e il 60%(1-3). Questo significativo miglioramento può essere attribuito alla miglior identificazione di specifici gruppi di rischio con un conseguente utilizzo di strategie terapeutiche diversificate, oltre che ad un miglioramento delle terapia di supporto(2). I limiti della chemioterapia intensiva impiegata nel trattamento delle LAM pediatriche rimangono però considerevoli ed impongono dunque lo sviluppo di approcci terapeutici alternativi alla chemioterapia convenzionale.

La tabella 1 riporta l'elenco dei nuovi agenti terapeutici non identificabili come chemioterapia convenzionale attualmente in corso di sperimentazione clinica nelle LAM del bambino(4).

Entrando nel merito di alcuni degli approcci non chemioterapici in corso di sperimentazione con evidenze al momento più solide, è d'obbligo menzionare gli sviluppi delle terapie con inibitori tirosin-chinasi e con anticorpi monoclonali. Molti dei meccanismi leucemogenetici dipendono dalla fosforilazione, tirosin chinasi mediata, di residui tirosinici di proteine coinvolte nei processi proliferativi, di regolazione dell'apoptosi e dell'angiogenesi. FLT3 è un recettore tirosin chinasi transmembranario il cui gene, in circa il 15% delle LAM pediatriche, è portatore di una mutazione nota come internal tandem duplication (ITD) che occorre nel dominio juxtamembranario. I pazienti FLT3-ITD positivi costituiscono un gruppo a prognosi significativamente più infausta sia in ambito pediatrico che dell'adulto(1). Queste osservazioni hanno fatto da background allo sviluppo di specifici inibitori di FLT3 come Sorafenib, Lestaurtinib, Midostaurina e

TABELLA 1: Elenco dei nuovi agenti terapeutici attualmente in corso di sperimentazione nelle LAM pediatriche

Classe	Agenti terapeutici	Target
Analoghi della desossiadenosina	Clofarabina	Ribonucleotide ridotti, DNA polimerasi, mitocondri
Inibitori delle tirosin kinasi	Sorafenib, Quizartinib, Lestaurtinib, Midostaurin, Sunitinib	Tirosin kinasi (ex: FLT3-ITD)
Agenti demetilanti	Azacitidina, Decitabina	DNA metiltransferasi
Inibitori del proteasoma	Bortezomib	Proteasomi
Inibitori delle istone deacetilasi	Acido valproico, Vorinostat, Panobinostat, Depsipeptide	Istone deacetilasi
Inibitori della farnesil transferasi	Tipifarnib, Lonafarnib	Ras, lamina A
Inibitori delle Janus kinasi (JAK)	Ruxolitinib, TG101348, CYT387	JAK
Antagonisti dei recettori per le chemochine (CXCR4)	Plerixafor	Pathway CXCL12 (SDF1)/CXCR4
Induttori dell'apoptosi	Obatoclox, Oblimersen	BCL2
Inibitori dell'angiogenesi	Bevacizumab	Fattore di crescita vascolare endoteliale
Inibitori della multidrug resistance	Ciclosporina, Valspodar	Glicoproteina P
Anticorpi lineage-specifici	Anti-CD33 (Mylotarg), -CD45, -CD66	Antigeni lineage-specifici
Immunoterapia	Cellule natural killer, cellule T	Cellule leucemiche

Quizartinib. Dati preliminari sull'efficacia di Sorafenib in ambito pediatrico sono stati ottenuti in uno studio che ha coinvolto 12 bambini con LAM recidivata/resistente trattati con inibitore singolo od in associazione con citarabina o clofarabina(5). Nonostante i numeri esigui, la capacità di Sorafenib di ridurre la quota blastica è risultata significativa con il raggiungimento di 8/12 remissioni complete (RC) e una parziale (PR). Questo, insieme a molteplici studi di efficacia e tollerabilità svolti prevalentemente sugli adulti, ha costituito il razionale per l'utilizzo di Sorafenib in prima linea nei pazienti FLT3-ITD mutati in associazione con chemioterapia convenzionale di induzione. Attualmente tale approccio è previsto, per i pazienti portatori di mutazione, nei protocolli St.Jude AML 08 e COG AAML 1031 negli Stati Uniti e nel futuro Protocollo AIEOP 2013 durante la terapia di induzione.

Tra gli anticorpi monoclonali il gemtuzumab ozogamicin (GO), un immunoconiugato diretto contro l'antigene CD33, e tra gli agenti più estesamente studiati in anni recenti. L'uso del GO in monoterapia è stato inizialmente valutato in tre studi di fase II condotti in Europa e negli Stati Uniti negli adulti, mentre in ambito pediatrico è stato utilizzato in monoterapia od in associazione a chemioterapia prevalentemente nelle LAM resistenti/refrattarie(6). Lo studio NOPHO-AML 2004(7) e l'AAML03P1(8) del COG costituiscono ad oggi gli unici trials pediatrici con l'utilizzo in prima linea. Nel NOPHO-AML 2004 i pazienti sono stati randomizzati per ricevere GO a 5mg/m² in fase post-consolidamento oppure nessun trattamento. L'utilizzo dell'anticorpo si è rivelato ben tollerato ma non sono state evidenziate differenze in termini di relapse rate od OS nei due gruppi(7). Nell'AAML03P1 i pazienti hanno ricevuto GO a 3mg/m² durante l'induzione ed in fase post-remissionale (giorno 6 del 1 ciclo e giorno 7 del 4 ciclo) in associazione con la chemioterapia convenzionale: la 3-year EFS e OS sono state del 53 ± 6% and 66 ± 5%, rispettivamente(8). In ambito di recidiva, il Trial Relapsed AML 2010/01 del I-BFM valuterà in maniera randomizzata il beneficio dell'aggiunta di GO al backbone chemioterapico costituito da fludarabina, citarabina, e daunorubicina liposomiale. Diverse sono le esperienze di efficacia di GO in LAM recidivata ma tale studio costituisce ad oggi lo scenario più interessante per studiare l'efficacia di GO in questo setting prognosticamente ancora molto svantaggiato(9).

In maniera minore rispetto agli inibitori tirosin-chinasici e a GO, altre molecole hanno trovato discreto margine di sperimentazione nelle LAM pediatriche nel corso degli anni, anche grazie ad una sempre più profonda comprensione dei meccanismi biologico molecolari patogenetici. In questo contesto, sono da citare gli inibitori della farnesilazione come Tipifarnib, gli inibitori del proteasoma come Bortezomib e molecole che interagiscono a livello epigenetico come agenti ipometilanti (Decitabina e 5-Azacitidina) e inibitori dell'istone deacetilasi (vorinostat ed entinostat)(10). Tra questi, alcuni hanno già completato la fase I e sono attualmente in corso di sperimentazione in fase II/III. Tipifarnib per esempio, che interferendo con la farnesilazione di RAS ne blocca la trasduzione di segnali mitogenici, è stato studiato in un trial del COG(11) in ambito di LAM recidivate/refrattarie. La sommi-

nistrazione orale di 300 mg/m²/dose per due volte al giorno per 21 giorni di Tipifarnib si è dimostrata ben tollerata ma non in grado di indurre una risposta oggettivabile in 23 pazienti(11).

Bortezomib è stato studiato in una fase I del COG(12) per le sue capacità di inibire il sistema ubiquitina-proteasoma determinando un accumulo intracellulare di NF-κB inattivo, con conseguente arresto del ciclo ed induzione dell'apoptosi. In un setting di LAM recidivate/refrattarie Bortezomib somministrato due volte a settimana per 2 settimane seguito da una di rest ad una dose di 1.3 mg/m²/dose, ha dimostrato una buona tollerabilità ma una scarsa efficacia come single-agent.

In fine, nell'elenco dei più promettenti approcci non chemioterapici nelle LAM pediatriche, merita di certo un accenno l'innovativo tentativo di immunoterapia riportato dal St.Jude nello studio NKAML(13). In questo Trial, basse dosi di immunosoppressione con Ciclofosfamide e Fludarabina sono state fatte seguire dall'infusione di cellule NK KIR-HLA mismatched aploidentiche purificate, in 10 pazienti che avevano completato 5 cicli di chemioterapia secondo l'AML02 trial. L'infusione è stata ben tollerata e tutti i pazienti hanno attecchito senza presentare recidiva ad un tempo mediano di follow-up di 964 giorni (EFS a 2 anni del 100%). Nonostante l'esiguità dei numeri, il profilo di rischio dei pazienti selezionati ed il follow-up non ancora sufficientemente lungo, l'approccio risulta essere sicuramente promettente.

La sperimentazione di queste nuove molecole e questi nuovi approcci di trattamento non convenzionale nelle LAM pediatriche rappresenta di sicuro uno scenario quanto mai interessante e incoraggiante sia nel contesto della terapia front-line sia in recidiva. Gli impressionanti progressi registrati nella comprensione dei meccanismi biologico-molecolari di questo gruppo di patologie hanno reso meno lontano l'obiettivo di una terapia target adattata alle peculiarità biologiche di ogni singolo paziente.

Bibliografia

1. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551-65.
2. Rubnitz JE, Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2012;159(3):259-76.
3. Pession A, Rondelli R, Basso G, Rizzari C, Testi AM, Fagioli F, et al. Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP AML protocols. *Leukemia* 2005;19(12):2043-53.
4. Masetti R, Kleinschmidt K, Biagi C, Pession A. Emerging targeted therapies for pediatric acute myeloid leukemia. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2011;6(3):354-66.
5. Inaba H, Rubnitz JE, Coustan-Smith E, Li L, Furmanski BD, Mascara GP, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol* 2012;29(24):3293-300.
6. Zwaan CM, Reinhardt D, Zimmerman M, Hasle H, Stary J, Stark B, et al. Salvage treatment for children with refractory first or second relapse of acute myeloid leukaemia with gemtuzumab ozogamicin: results of a phase II study. *Br J Haematol* 2010;148(5):768-76.
7. Hasle H, Abrahamsson J, Forestier E, Ha SY, Heldrup J, Jahnukainen K, et al. Gemtuzumab ozogamicin as postconsolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004. *Blood* 2012;120(5):978-84.
8. Cooper TM, Franklin J, Gerbing RB, Alonzo TA, Hurwitz C, Raimondi

- SC, et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2010;118(3):761-9.
9. Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, Gibson BE, Tamminga RY, Aleinikova O, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013;31(5):599-607.
 10. Masetti R, Serravalle S, Biagi C, Pession A. The role of HDACs inhibitors in childhood and adolescence acute leukemias. *J Biomed Biotechnol*;2011:148046.
 11. Widemann BC, Arceci RJ, Jayaprakash N, Fox E, Zannikos P, Goodspeed W, et al. Phase 1 trial and pharmacokinetic study of the farnesyl transferase inhibitor tipifarnib in children and adolescents with refractory leukemias: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(2):226-33.
 12. Horton TM, Pati D, Plon SE, Thompson PA, Bomgaars LR, Adamson PC, et al. A phase 1 study of the proteasome inhibitor bortezomib in pediatric patients with refractory leukemia: a Children's Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2007;13(5):1516-22.
 13. Rubnitz JE, Inaba H, Ribeiro RC, Pounds S, Rooney B, Bell T, et al. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(6):955-9.

A. Villa

Milan Unit, Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Milan, Italy

Meccanismi molecolari e cellulari alla base della variabilità clinica della sindrome di Omenn

La Sindrome di Omenn (OS) è una particolare forma di immunodeficienza severa combinata ad insorgenza precoce caratterizzata da eritrodermia diffusa, difetto nell'accrescimento, alopecia, linfadenopatia, epatosplenomegalia e diarrea cronica (Omenn 1965). Il fenotipo immunologico della OS è caratterizzato da un numero normale o elevato di cellule T autologhe attivate e dalla riduzione o assenza di cellule B circolanti. I livelli sierici di immunoglobuline sono in genere molto bassi, ad eccezione delle IgE, che spesso sono aumentate. La OS è principalmente causata da mutazioni ipomorfiche nei geni RAG, che compromettono ma non aboliscono completamente il processo di ricombinazione V(D)J, responsabile della generazione delle regioni variabili delle Immunoglobuline e del T cell receptor (Villa et al, 1998). Inoltre sono state descritte forme di OS la cui base genetica risiede in mutazioni in altri geni che partecipano alla ricombinazione V(D)J, quali ad esempio il gene DCLRE1C che codifica per ARTEMIS (Ege et al, 2005).

Oltre a questi geni, più recentemente altre molecole sono state identificate quali responsabili di OS. Tali forme presentano comunque un particolare immunofenotipo. Tra questi, sono state riportate mutazioni nel gene che codifica per il recettore alpha dell' IL7 (Giliani et al., 2006). Queste forme si distinguono dalla classica Omenn per la presenza di linfociti B circolanti. Mutazioni missenso sono state descritte anche nel gene che codifica la catena gamma comune, catena condivisa dai recettori per IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 (Shibata et al. 2007). Questa forma è caratterizzata da un infiltrato cutaneo di cellule CD56bright CD16-NK+ cells.

Durante questi anni abbiamo studiato

oltre al meccanismo molecolare alla base della malattia, le basi cellulari di questa grave immunodeficienza. La generazione di un modello murino che porta la stessa mutazione nel gene Rag2 (R229Q) identificata originariamente nel primo paziente OS, ci ha permesso di approfondire e delucidare i meccanismi che sono alla base della generazione di un repertorio ristretto oligoclonale dei linfociti T e dei segni di autoimmunità (Marrella et al, 2007). Il modello murino della OS, chiamato topo Rag2R229Q ricapitola l'immunofenotipo umano e i segni clinici della malattia: dalla eritrodermia causata dall'infiltrato di cellule T attivate, alla presenza di elevate IgE e la comparsa di auto anticorpi nonostante l'assenza di linfociti B circolanti. Abbiamo pertanto studiato in questo modello e quando disponibile nei pazienti, i meccanismi di tolleranza centrale e periferica nonché la differenziazione dei linfociti B. In particolare abbiamo dimostrato sia nell'uomo che nel topo che la parziale ricombinazione VDJ porta ad un difettivo cross-talk tra timociti e la componente epiteliale timica e ciò si traduce in un arresto della stromale timica (Cavadini et al., 2005; Poliani et al, 2009; Marrella et al., 2012). La componente corticale nella sindrome di Omenn diviene pertanto prevalente su quella midollare con conseguente arresto della maturazione delle cellule midollari timiche (mTEC) che non sono in grado di esprimere autoimmuno regulator element AIRE, fattore chiave nel meccanismo di tolleranza centrale e regolatore dell'espressione di " antigeni tessuto specifici" (TSA) da parte delle mTEC mature. L'espressione di queste molecole è essenziale affinché la selezione timica e la successiva eliminazione di timociti nascenti aventi elevata affinità per il self, avvenga in modo corretto. Anche

l'analisi delle DC a livello timico ha mostrato una diversa distribuzione delle sottopopolazioni DC linfoidi e mieloidi. E' attualmente in corso lo studio della localizzazione delle DC nei diversi organi del sistema ematopoietico, con particolare attenzione al timo. Parallelamente a questo studio, sono stati osservati difetti nel differenziamento e nella maturazione delle DC ottenute a partire da cellule isolate da midollo osseo. In parallelo abbiamo analizzato la tolleranza periferica nei pazienti OS. La regolazione delle cellule T autoreattive circolanti avviene soprattutto grazie alle cellule T regolatorie (n Treg) definite come CD4+CD25+FOXP3+. L'analisi dell'espressione di FOXP3 in cellule T isolate da sangue periferico e negli organi linfoidi di pazienti affetti da OS ha evidenziato un difetto nello sviluppo e nella funzionalità delle Treg nei pazienti OS. E' da notare che i pazienti OS possono mostrare un numero variabile di cellule CD4+CD25+FOXP3+, che tuttavia quando isolate e testate per la loro funzionalità sono incapaci di svolgere un'azione di immunosoppressione, indicando pertanto una compromissione dei meccanismi di tolleranza periferica (Cassani et al., 2010).

Infine abbiamo investigato i meccanismi che portano all'assenza di linfociti B circolanti ma alla presenza di Ig in particolare di IgE. Abbiamo dimostrato la presenza di un blocco nello sviluppo delle cellule B nel bone marrow sia di pazienti che di topi. Tuttavia eseguendo ELISpot da cellule di midollo umane e murino si è notata un'augmentata produzione di Ig. Inoltre immunostaining dei linfonodi di pazienti affetti ha evidenziato la presenza di cellule compatibili con plasmablasti. Simili osservazioni sono state riportate nel modello murino evidenziando la presenza di plasmablasti in diversi tessuti e la presenza di cellule B nell'infiltrato cellulare in diversi organi tra cui pelle, rene polmone e fegato (Cassani et al., 2010). Abbiamo dimostrato un'augmentata produzione di BAFF che sostiene il differenziamento delle plasmacellule

(Cassani et al., 2010; Walter et al 2010). E' da notare che la terapia con un anticorpo contro BAFF riduce notevolmente l'infiltrato cellulare migliorando l'immunofenotipo, riducendo i livelli di autoanticorpi e i segni clinici della malattia.

In conclusione l'analisi delle basi molecolare e cellulari di questa malattia ha permesso di identificare i meccanismi che portano allo sviluppo delle manifestazioni autoimmuni. Tali studi hanno importanti implicazioni per la patogenesi di altre malattie associate ad autoimmunità.

Bibliografia

- Cassani B, Poliani PL, Marrella V, Schena F, Sauer AV, Ravanini M, Strina D, Busse CE, Regenass S, Wardemann H, Martini A, Facchetti F, van der Burg M, Rolink AG, Vezzoni P, Grassi F, Traggiai E, Villa A. Homeostatic expansion of autoreactive immunoglobulin-secreting cells in the Rag2 mouse model of Omenn syndrome. *J Exp Med.* 2010;207(7):1525-40
- Cassani B, Poliani PL, Moratto D, Sobacchi C, Marrella V, Imperatori L, Vairo D, Plebani A, Giliani S, Vezzoni P, Facchetti F, Porta F, Notarangelo LD, Villa A, Badolato R. Defect of regulatory T cells in patients with Omenn syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):209-16.
- Cavadini P, Vermi W, Facchetti F, Fontana S, Nagafuchi S, Mazzolari E, Sediva A, Marrella V, Villa A, Fischer A, Notarangelo LD, Badolato R. AIRE deficiency in thymus of 2 patients with Omenn syndrome. *J Clin Invest.* 2005 Mar;115(3):728-32.
- Ege M, Ma Y, Manfras B, Kalwak K, Lu H, Lieber MR, Schwarz K, Pannicke U. Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. *Blood.* 2005 1;105(11):4179-86.
- Giliani S, Bonfim C, de Saint Basile G, Lanzi G, Brousse N, Koliski A, Malvezzi M, Fischer A, Notarangelo LD, Le Deist F. Omenn syndrome in an infant with IL7RA gene mutation. *J Pediatr.* 2006 Feb;148(2):272-4.
- Villa A, Santagata S, Bozzi F, Giliani S, Frattini A, Imberti L, Gatta LB, Ochs HD, Schwarz K, Notarangelo LD, Vezzoni P, Spanopoulou E. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. *Cell.* 1998 29;93(5):885-96.
- Omenn GS. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. *N Engl J Med.* 273:427-32, 1965
- Poliani PL, Vermi W, Facchetti F. Thymus microenvironment in human primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009 9(6):489-95.

A. Scarselli
C. Cancrini
A. Aiuti

*Dipartimento Pediatrico
Universitario Ospedaliero
(DPUO), Ospedale Pediatrico
Bambino Gesù - Università di
Roma Tor Vergata.*

La sindrome MonoMac

Recentemente è stata descritta una nuova forma di immunodeficienza caratterizzata da aumentata suscettibilità ad uno spettro ristretto di microorganismi opportunistici (infezioni disseminate da Mycobatteri non tubercolari, infezioni virali e fungine), da citopenie multiple e progressive (monocitopenia, linfopenia B e NK) e da un'aumentata incidenza di mielodisplasie (MSD) e leucemie mieloidi¹. Pur essendo descritta un'ampia variabilità fenotipica, tale sindrome è stata definita "MonoMac" in base alle caratteristiche peculiari e suggestive per la diagnosi, la monocitopenia e la suscettibilità alle infezioni del complesso Mycobacterium Avium (MAC). È definita anche come sindrome DCLM (da deficit di cellule dendritiche, linfociti B ed NK e monociti). Per lo più è stata descritta in pazienti giovani adulti¹ e si presenta in forma sporadica o in forma familiare con ereditarietà autosomica dominante. La causa genetica di tale sindrome è stata individuata nei pazienti che presentano mutazioni missenso negli esoni ed introni del gene GATA2, fattore di trascrizione necessario alla funzione e omeostasi della cellula staminale e dei progenitori ematopoietici^{2,3,4,5}. Il meccanismo patogenetico implicato sembra essere un'aploinsufficienza del gene GATA2 con conseguente alterazione della differenziazione terminale ematopoietica³. I pazienti descritti presentano infezioni gravi da micobatteri non tubercolari del complesso M avium (MAC) (*M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*). Il difetto combinato di NK e monociti rende questi pazienti particolarmente suscettibili ad infezioni da HPV (verruche cutanee, condilomi genitali, carcinoma a cellule squamose HPV-indotto) e da virus erpetici (HSV2, VZV, EBV). Le infezioni da CMV descritte invece sono rare, carat-

terizzate da bassi livelli replicativi e non clinicamente rilevanti. In alcuni pazienti sono riportate infezioni gravi da *Histoplasma capsulatum*, aspergillosi invasive e meningiti da *Cryptococcus neoformans*. Non sembra esserci, al contrario, una particolare suscettibilità ad infezioni batteriche. Il fenotipo immunologico è caratterizzato da una importante riduzione di monociti, linfociti B ed NK a livello periferico e midollare, mentre alterazioni variabili sono descritte nel compartimento T cellulare. È stata successivamente riportata anche una deplezione di cellule dendritiche che contribuisce verosimilmente alla severa immunodeficienza osservata in questa sindrome⁵. Il gene GATA2 infatti, interagendo anche con il fattore di trascrizione PU1 è coinvolto nello sviluppo adeguato di monociti e cellule dendritiche. Nonostante la monocito-linfopenia periferica e il difetto di progenitori multi-linfoidi e granulocito-macrofagici a livello midollare⁶, è stata dimostrata la presenza di macrofagi, plasmacellule e cellule di Langerhans a livello tissutale e livelli normali di immunoglobuline circolanti. È stato ipotizzato che tali cellule siano prodotte dalla proliferazione in situ di progenitori precedentemente presenti e dotati di capacità di automantenimento^{1,6}. Un'alta incidenza di sindromi mielodisplastiche (MSD) e leucemie mieloidi acute è associata a tale sindrome e descritta non solo nei pazienti ma anche nei loro familiari. Anomalie citogenetiche, tra cui la trisomia 8 e la monosomia 7, sono riscontrate in circa il 50-60% dei casi⁸ e frequentemente è presente displasia multilineare. Alterazioni midollari quali fibrosi, ipocellularità, atipie plasmacellulari, emofagocitosi, monocitopenia e linfopenia B ed NK sono associate alle caratteristiche cliniche tipiche, possono orientare

nella distinzione tra MSD nell'ambito della Sindrome MonoMac da una MSD di altra natura. Il coinvolgimento delle altre linee ematopoietiche si è dimostrato variabile in termini di morfologia cellulare ed espressione antigenica⁸. Inoltre in alcuni pazienti è stato riscontrato un quadro di Proteinosi Alveolare Polmonare (PAP) secondario probabilmente ad un difetto funzionale dei macrofagi; sembra infatti che GATA2 abbia un ruolo rilevante nella regolazione della fagocitosi dei macrofagi alveolari^{1,7}. Lesioni infiammatorie cutanee (noduli infiammatori, panniculite, papule, placche) e patologie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico, cirrosi biliare primitiva, sclerosi multipla) sono comuni. Poiché GATA2 riveste un ruolo fondamentale anche nello sviluppo del sistema linfatico e vascolare, sono stati descritti pazienti con linfedema, monosomia del 7 e mielodisplasia (Sindrome di Emberger)^{9,10}. Data l'alta mortalità e morbilità associata a tale patologia è indicato il trattamento con trapianto di cellule staminali (TCS). Nella quasi totalità dei pazienti trattati si è ottenuta la ricostituzione immunologica delle linee cellulari deficitarie e un notevole miglioramento clinico^{6,11,12}.

Abbiamo recentemente descritto un caso che condivide alcune caratteristiche peculiari della sindrome MonoMac come la linfopenia B ed NK, il deficit di monociti e lo sviluppo di un quadro polmonare simile alla PAP¹². Tuttavia alcuni elementi la distinguono come l'esordio precoce di malattia, la completa assenza delle cellule B e di immunoglobuline plasmatiche, la mancanza di infezioni da micobatteri e la ricorrenza di infezioni batteriche. La paziente è giunta alla nostra osservazione all'età di 16 mesi per polmonite e diarrea intrattabile. Gli esami evidenziavano una leucocitosi (15.760/mm³) con linfocitosi (linfociti 79,4%), una lieve trombocitopenia, una percentuale di monociti molto ridotta (0,6%) e un quadro di agammaglobulinemia. Forme genetiche di agammaglobulinemia sono state escluse molecolarmente. Le indagini immunologiche hanno evidenziato l'assenza di linfociti B, cellule NK, monociti e cellule dendritiche (MDC1, mDC2, PDC). Le cellule T inizialmente mostravano una distribuzione normale ma nel tempo si è assistito ad un aumento linfociti T di memoria e ad un'alterazione del TCR. Sebbene la proliferazione linfocitaria dopo stimolo con OKT3, PHA ed antigeni risultasse ridotta, in presenza di cellule presentanti l'antigene la funzione delle cellule T veniva ripristinata. L'analisi del midollo osseo ha mostrato un lieve displasia senza alterazioni citogenetiche, una riduzione delle cellule CD34+ con capacità proliferativa conservata e assenza dei progenitori B, NK e monociti. Come nei pazienti precedentemente descritti abbiamo riscontrato la presenza di monociti/macrofagi nel midollo osseo, nel polmone e nella cute. Durante il follow up si è assistito ad un aumento progressivo degli episodi infettivi acuti delle vie respiratorie, a colonizzazione polimicrobica polmonare e ad un episodio di sepsi da *Streptococcus pneumoniae*. Inoltre, dopo un episodio di varicella, la bambina ha

presentato un progressivo peggioramento delle condizioni generali, con importante calo ponderale associato a lieve atrofia dei villi, non rispondente a dieta priva di glutine. A causa della infiammazione polmonare cronica, confermata dalla biopsia polmonare, nel sospetto di un quadro simil-PAP, è stata avviata terapia steroidea con rapido miglioramento clinico e respiratorio. Tuttavia, dato il deterioramento delle condizioni generali e il peggioramento del quadro di immunodeficienza, la bambina è stata sottoposta a TCS all'età di 8 anni, da un donatore compatibile non familiare, dopo regime di condizionamento ad intensità ridotta. Dopo il TCS si è assistito ad un rapido miglioramento clinico, radiologico polmonare e ad una ricostituzione periferica e midollare dei linfociti B, dei monociti e delle cellule NK e dei corrispettivi progenitori. Le indagini genetiche hanno escluso ad oggi la presenza di mutazioni del gene GATA2. La paziente potrebbe essere affetta da una variante della sindrome MonoMac ad insorgenza precoce, caratterizzata da una completa assenza di cellule B ed immunoglobuline. E' ipotizzabile che esistono altre cause genetiche della sindrome MonoMac e le nuove tecnologie basate sul next generation sequencing consentiranno di definire meglio il quadro di questa patologia.

Bibliografia essenziale

- Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. Vinh DC et al *Blood*. 2010 Feb 25;115(8):1519-29
- Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. Hsu AP et al *Blood*. 2011 Sep 8;118(10)
- Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. Dickinson RE, et al *Blood*. 2011 Sep 8;118(10):2656-8
- GATA2 haploinsufficiency caused by mutations in a conserved intronic element leads to MonoMAC syndrome. Hsu AP et al *Blood*. 2013 Mar 15. [Epub ahead of print]
- GATA-2 mediated regulation of normal hematopoietic stem/progenitor cell function, myelodysplasia and myeloid leukemia. Rodrigues NP et al. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012 Mar;44(3):457-60
- The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. Bigley V et al *J Exp Med*. 2011 Feb 14;208(2):227-34
- Effect of transcription factor GATA-2 on phagocytic activity of alveolar macrophages from *Pneumocystis carinii*-infected hosts. Lasbury ME, et al. *Infect Immun*. 2003 Sep;71(9):4943-52.
- Myelodysplasia in autosomal dominant and sporadic monocytopenia immunodeficiency syndrome: diagnostic features and clinical implications. Calvo KR, et al. *Haematologica*. 2011 Aug;96(8):1221-5
- Loss-of-function germline GATA2 mutations in patients with MDS/AML or MonoMAC syndrome and primary lymphedema reveal a key role for GATA2 in the lymphatic vasculature. Kazenwadel J, et al *Blood*. 2012 Feb 2;119(5):1283-91.
- Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). Ostergaard P et al *Nat Genet*. 2011 Sep 4;43(10):929-31
- Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency. Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Freeman AF, Hsu AP, Zerby CS, Calvo KR, Wilder J, Kurlander R, Olivier KN, Holland SM, Hickstein DD. *Blood*. 2011 Sep 29;118(13):3715-20
- Early-onset monocyte-B-natural killer-dendritic cells' deficiency successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation. Cancrini C et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):897-900

D. Caselli

*Clinica e terapia eziologica,
Ospedale Meyer, Firenze*

Le infezioni Life-Threatening in oncematologia

I progressi nella terapia antineoplastica hanno permesso al bambino ammalato di tumore una probabilità crescente di guarire. Tuttavia, il rischio di infezioni rimane assai elevato, derivando dall'immunodeficienza indotta dalla malattia ma soprattutto dalla terapia, spesso intensiva. L'infezione può assumere caratteristiche di particolare gravità, fino a divenire "life-threatening", con un rischio di mortalità che, ad esempio, nei bambini con LAM è compreso tra il 5 e il 7%.⁽¹⁾

Le manifestazioni cliniche delle infezioni possono essere diverse.

Sepsi

La valutazione del paziente: per quanto la comparsa di febbre in un bambino in chemioterapia sia un episodio non raro e tutt'altro che inatteso, è molto importante valutarlo per comprendere se la situazione lo metta a rischio di instabilità e quindi di vita (Tab.1). Questa valutazione deve essere fatta in maniera rapida e riproducibile. E' quindi utile che ogni Team disponga nella propria quotidianità clinica di un metodo collaudato e validato. Esistono molti studi sullo sviluppo di score per quantificare il rischio nei pazienti pediatrici con febbre e neutropenia; si tratta di studi sia osservazionali che retrospettivi, che generalmente prendono in considerazione fattori specifici del singolo paziente (età, tipo di neoplasia, stato della malattia), fattori correlati alla terapia (tipo e tempistica della chemioterapia) e fattori correlati all'episodio specifico (entità della febbre, ipotensione, mucosite, conta di neutrofili, PCR).⁽²⁻³⁾ L'uso dello score ha come scopo immediato la identificazione del paziente instabile o a rischio di diventarlo, permettendoci di mettere in atto la terapia di supporto delle funzioni vitali.

Approccio diagnostico. Il secondo

passo è il tentativo di diagnosi eziologica, che si avvale in particolare di emocoltura, determinazione del galattomannano, studi di immagine per identificare l'origine dell'infezione.

Immediatamente dopo, con i tempi più brevi possibile, dovrà seguire l'inizio della terapia, in prima istanza antimicrobica endovenosa, idealmente entro la prima ora dalla definizione clinica della sepsi.

Approccio terapeutico: in caso la terapia antimicrobica iniziale non riesca a controllare l'infezione, perché il patogeno non è sensibile ovvero il dosaggio del farmaco non è sufficiente, il rischio di mortalità aumenta notevolmente (4). Per questo motivo la scelta della terapia antibiotica empirica iniziale è cruciale. Questa scelta, per definizione in assenza di dati etiologici, dovrebbe essere sempre guidata dalla conoscenza dell'epidemiologia locale, che deve quindi essere costantemente monitorata. Essa può cambiare nel tempo, come testimoniato dalle diffuse segnalazioni di aumento delle infezioni da ceppi resistenti (e multiresistenti) sia Gram+ che Gram-. Infine un elemento da non trascurare sarà anche la storia individuale di infezioni del singolo paziente, che implica un rischio di sua colonizzazione. In questo senso andrà posta grande attenzione a pazienti potenzialmente colonizzati da germi particolarmente difficili da trattare, tra cui: *Klebsiella* produttrice di carbapenemasi (KPC) e *Enterococco* vancomicina-resistente (VRE), *Stafilococco* aureo meticillino-resistente (MRSA) e *Stafilococco epidermidis* meticillino-resistente (MRSE), in particolare se presenta concentrazioni minime inibenti (MICs) >2 mg/L per vancomicina; ed ancora *Enterobacteriaceae* produttrici di beta lattamasi ad ampio spettro (ESBL) o carbapenemasi; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas spp.*; *Stenotrophomonas maltophilia*.

Sono disponibili attualmente linee guida e consensus sulla scelta della terapia empirica iniziale, anche specificatamente indirizzate al paziente pediatrico (5-6). Le strategie possono essere diverse.

Strategie: Esiste un approccio di “escalation therapy”, per cui si inizia con una terapia empirica che copre Enterobacteriacee e *P. aeruginosa*, ma non germi produttori di ESBL o carbapenemasi, né multi-resistenti non-fermentanti; farmaci di questo tipo sono ceftazidime, cefepime o piperacilina-tazobactam. Se il paziente si deteriora si “sale” ad esempio ad un carbapenemico. Questo approccio è adatto al paziente a rischio ma clinicamente stabile, con una clinica non complicata, senza specifici fattori di rischio per patogeni resistenti (es. colonizzazioni), in Centri in cui le infezioni da germi multiresistenti sono rare all’esordio di una FUO (consenso di categoria BII) (6). È un approccio che permette di limitare l’uso di antibiotici a spettro esteso, con minor sviluppo di resistenze, minore tossicità e costi inferiori; esiste il rischio che, se la terapia empirica iniziale non copre il patogeno, la prognosi possa peggiorare.

Nella cosiddetta “de-escalation therapy” la strategia è opposta. Il regime empirico iniziale ha uno spettro molto ampio, con copertura di germi resistenti (come i produttori di ESBL) ed MRSA. Un esempio di combinazione di questo tipo è la associazione di carbapenemico + vancomicina/teicoplanina. La terapia dovrà essere trasformata appena possibile in una terapia mirata (in caso di isolamento del patogeno) o empirica a spettro ridotto (se non vengono isolati germi resistenti). Si sospenderà quindi appena possibile l’aminoglicoside o il chinolonico — se prescritti in associazione —, la colimicina e gli anti Gram+ se non viene isolato un patogeno rilevante. Questo approccio ha una maggior probabilità di coprire l’agente eziologico nelle prime 48 ore, ma porta ad un eccessivo uso di antibiotici a largo spettro, con rischio di induzione di resistenze (specie per i carbapenemici); il rischio aumenta se, come spesso accade, la terapia non viene ridotta quando indicato (6).

Scelta la strategia terapeutica, sono disponibili linee-guida recenti che danno indicazioni per la terapia antibiotica nel paziente compromesso e suggeriscono una terapia empirica indirizzata ai Gram-, in particolare *Pseudomonas* spp. Tali indicazioni, peraltro limitate a suggerimenti di esperti (7) e non frutto di studi randomizzati consigliano di:

- Utilizzare 1 o più farmaci verosimilmente attivi contro tutti i patogeni possibilmente in causa (batteri, funghi e virus) e che possa(no) penetrare in concentrazioni sufficienti nei tessuti presumibilmente origine dell’infezione. Ad esempio non va utilizzata per un’infezione polmonare (grado B I).
- La terapia antibiotica deve essere rivalutata ogni giorno per una possibile riduzione (grado B I). Si suggerisce di utilizzare la procalcitonina o simili markers per sostenere la decisione di sospendere un antibiotico utilizzato empiricamente in un paziente che appare inizialmente settico, ma poi non ha evidenza di infezione (8).
- Valutare una terapia di combinazione per pazienti difficili da trattare con infezioni da germi multiresistenti come *Acinetobacter* e *Pseudomonas* spp. (grado BII).

- Per pazienti con insufficienza respiratoria e shock settico, valutare la terapia di combinazione con un beta-lattamico a spettro esteso e un aminoglicoside o un chinolonico se si sospetta, in base all’epidemiologia o la clinica, un’infezione da *P. aeruginosa* (grado BII). La combinazione di beta-lattamico e macrolide è suggerita per pazienti con shock settico da *Streptococcus pneumoniae* (grado BII). La terapia empirica di combinazione non deve essere somministrata per più di 3-5 giorni ma va ridotta appena conosciuto il pattern di sensibilità del germe (grado BII).
- Complessivamente la durata della terapia è di 7-10 gg., da prolungare in caso di lenta risposta clinica, foci infettivi difficilmente raggiungibili, batteriemie da *Stafilococcus Aureo*
- La terapia antivirale va iniziata immediatamente se c’è il sospetto di un’infezione virale (grado CII).

CONSIDERAZIONI SULLA MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI E SUL MONITORAGGIO EMATICO DELLE CONCENTRAZIONI

I dati in vitro e su modelli animali già da tempo hanno evidenziato una maggior efficacia degli antibiotici “tempo dipendenti” (principalmente le Beta-lattamine) se somministrati in infusione continua. Tuttavia un cambio globale stenta a realizzarsi perché gli studi clinici non sono riusciti a dimostrare una differenza significativa nell’outcome dei pazienti; questo probabilmente perché gli studi disponibili valutavano pazienti non particolarmente gravi, per i quali la terapia era comunque efficace e la differenza poteva essere visibile solo su parametri difficili da valutare (9). Esistono tuttavia esperienze che supportano questa modalità di somministrazione che, se utilizzata routinariamente, comporta vantaggi in termini di costi e di durata dell’ospedalizzazione (10).

Il controllo dei livelli ematici dei farmaci può essere indicato per ridurre le tossicità (es. nel caso degli aminoglicosidi) (11) o in caso di utilizzo di dosi particolarmente elevate in pazienti con infezioni da germi multi resistenti (12).

Tra gli altri agenti eziologici vanno sempre considerati:

CANDIDA

Il rischio di una sepsi da candida è sempre presente nei nostri pazienti, perché solitamente sono portatori di catetere venoso centrale e gravemente immunodepressi. Lo shock settico si può verificare in circa il 30%, con mortalità tra il 10 e il 20% ma fino al 50% in pazienti in ICU (13). Nei casi sospetti va iniziata la terapia empirica e la scelta deve tenere conto della eventuale profilassi antifungina in corso. Il fluconazolo può essere utilizzato se si conosce l’epidemiologia locale delle specie di *Candida*, se l’incidenza di infezioni da *Aspergillus* è bassa, se viene seguito uno specifico algoritmo diagnostico per l’aspergillosi (BII) (14). Per questi motivi l’uso di Caspofungina è preferito nei pazienti gravi, specie se sono stati recentemente trattati con antifungini o se l’epidemiologia può suggerire un’infezione da *Candida glabrata*.

ASPERGILLUS

Se sono presenti fattori di rischio specifici (vedi tabella 2) può essere indicata una terapia empirica con Caspofungina od

Tabella 2. Stratificazione del rischio per IFI nei pazienti pediatrici con tumore o sottoposti a TCSE

Rischio	Tipo di paziente
Alto (>10%)	Leucemia Mieloide Acuta Ricaduta della patologia di base* TCSE allogeneico
Basso (\leq 5%)*	Leucemia Linfatica Acuta Linfoma non Hodgkin TCSE autologo
Sporadico**	Tumori solidi Tumori cerebrali Linfoma di Hodgkinda ECIL 4, modificata

& nella versione originale è riportata solo la ricaduta di LLA

* Considerare che rischio basso e sporadico non significa nessun rischio

** a seconda del protocollo e di rischi associati può superare il 10%

Ambisone, in attesa dei risultati di galattomannano e TC torace, che potrebbero indicare più precisamente una infezione da *Aspergillus* e quindi suggerire una terapia con Voriconazolo (6).

Nel trattamento delle infezioni fungine è sempre ragionevole passare ad una diversa classe di farmaci antifungini qualora il paziente fosse in profilassi al momento della comparsa dell'infezione. (6)

PNEUMOCYSTIS

Da tenere sempre presente in diagnosi differenziale per i pazienti non in profilassi o che possono avere una scarsa compliance. (15)

VIRUS

Le infezioni virali sono maggiormente frequenti durante la terapia di mantenimento della leucemia (16) mentre complessivamente sono piuttosto rare durante la terapia di induzione. Tra le infezioni più frequenti è la Varicella. La prima infezione da VZV è potenzialmente life-threatening in fase di terapia intensiva (quale la terapia di induzione della leucemia acuta), ma anche in altre fasi di trattamento con corticosteroidi. Dopo l'introduzione del trattamento con Immunoglobuline anti-VZ (VZIG) ed acyclovir, la mortalità è diminuita notevolmente (<1%) rispetto ai dati precedenti che segnalavano il 7%, arrivando fino al 55% in caso di interessamento viscerale (17). Nel paziente immunodepresso la diagnosi può essere più difficile perché le lesioni cutanee possono essere assenti; inoltre la scelta di ridurre o sospendere la terapia antiblastica e steroidea in corso può diventare difficile. Dati recenti confermano che la terapia steroidea anche solo recente aumenta la gravità della varicella in bambini con LLA (18). Complicazioni intervengono in circa il 20% dei pazienti immunodepressi; tra le più frequenti: polmonite necrotizzante, epatite con insufficienza epatica, coagulopatia, superinfezione batterica. Al contrario le infezioni che si manifestano come herpes zoster localizzato sono gravate da un minor numero di complicanze (18).

Diversa è la frequenza e la gravità delle infezioni virali nel post-trapianto, in cui molti agenti — tra cui CMV, EBV, Influenza, Herpes simplex e VZV, Adenovirus, Virus Respiratorio Sinciziale, HHV6, bocavirus, metapneumovirus, enterovirus, BK-virus — possono rappresentare importanti problemi clinici (19).

PROTOZOI

Non va dimenticata, specie nei pazienti con convulsioni o compromissione cerebrale, la possibilità di una infezione da toxoplasma, che può entrare in diagnosi differenziale con l'*Aspergilloso cerebrale* (20).

In conclusione, l'approccio terapeutico al paziente critico con sospetta infezione life-threatening deve essere precoce, nel giro di minuti piuttosto che ore, ed aggressivo. La diagnosi differenziale deve tenere conto della storia individuale del paziente ma anche di agenti eziologici non frequenti, tali da richiedere strumenti diagnostici specifici.

Bibliografia

- Sung L, Buxton A, Gamis A, Woods WG, Alonzo TA Life-threatening and fatal infections in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J.Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Jan;34(1):e30-5.
- Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4427-38.
- Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, and Sung L. Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Performance of Risk Prediction Rules in Children and Young People with Febrile Neutropenia. *PLoS One.* 2012; 7(5): e38300. Published online 2012 May 31.
- Barie PS, Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379-386
- Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4427-38 ECIL 4: <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Pages/ECIL.aspx>
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580-637.
- Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, Bernhardt K, Bein B, Wegscheider K, Hochreiter M. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis.* 2013 Apr 1;13:158. doi: 10.1186/1471-2334-13-158.
- Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, Bellomo R, Lipman J, Roberts JA. Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. *Ann Intensive Care.* 2012 Aug 16;2(1):37.
- Walker MC, Lam WM, Manasco KB. Continuous and extended infusions of β -lactam antibiotics in the pediatric population. *Ann Pharmacother* 2012 Nov;46(11):1537-46.
- Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Intern Med J.* 2011 Jun;41(6):441-9
- Brink AJ Does resistance in severe infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* give you the 'creeps'? *Curr Opin Crit Care.* 2012 Oct;18(5):451-9.
- Pasqualotto AC, de Moraes AB, Zanini RR, Severo LC. Analysis of independent risk factors for death among pediatric patients with candidemia and a central venous catheter in place. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 799-804.
- Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Dec;18 Suppl 7:38-52. doi: 10.1111/1469-0691.12040
- Levinson M, Shabaneh D, Bohnstedt C, Harila-Saari A, Jonsson OG, Kanerva J, Lindblom A et al. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis during maintenance therapy influences methotrexate/6-mercaptopurine dosing but not event-free survival for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol.* 2012 Jan;88(1): 78-86
- Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A, Parcharidou A, Panagiotou JP, Soutis M, et al. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment. *Support Care Cancer.* 2006 Mar;14(3):277-84.

Wiegering V, Schick J, Beer M, Weissbrich B, Gattenlöhner S, Girschick HJ, et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients - a single centre 6-years analysis. *BMC Pediatr.* 2011 May 10;11:31. doi: 10.1186/1471-2431-11-31

Hill G, Chauvenet AR, Lovato J, McLean TW. Recent steroid therapy increases severity of varicella infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics.* 2005 Oct;116(4):e525-9

Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK, Burnette K, Shenep JL, Leung W,

Hayden RT. Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Jan;19(1):94-101.)

Caselli D, Andreoli E, Paolicchi O, Savelli S, Guidi S, Pecile P, Aricò M. Acute encephalopathy in the immune-compromised child: never forget toxoplasmosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Jul;34(5):383-6.

Tabella 1. Valutazione del paziente (modificata da NCCN guidelines)

Cavo orale e/mucose	Ulcere necrotiche	<input type="checkbox"/> Coltura e strisci per Gram (ricerca HSV, candida, infiltrato leucemico) <input type="checkbox"/> Biopsia delle lesioni sospette	<input type="checkbox"/> Attività anti anaerobi sufficiente? <input type="checkbox"/> Terapia anti-HSV? <input type="checkbox"/> Terapia antifungina sistemica?
	Mughetto		<input type="checkbox"/> Terapia anti fungina (fluconazolo?)
	Vescicole	<input type="checkbox"/> Coltura virale/PCR + test diretto con Ab fluorescenti per HSV/VZV	<input type="checkbox"/> Terapia anti HSV – Acyclovir ?
Esofago	Dolore retrosternale	<input type="checkbox"/> Colture di eventuali lesioni orali (HSV, funghi) <input type="checkbox"/> Endoscopia se non risposta alla terapia <input type="checkbox"/> Esofagite da CMV in pazienti ad alto rischio	<input type="checkbox"/> Terapia iniziale guidata dalla clinica <input type="checkbox"/> Terapia antifungina per il mughetto <input type="checkbox"/> Acyclovir per possibile HSV
	Disfagia/odinofagia	<input type="checkbox"/> Ricerca clostridium difficile <input type="checkbox"/> TC e/o Eco addome	<input type="checkbox"/> Metronidazolo se C. difficile
Dolore addominale		<input type="checkbox"/> Fosfatasi alcalina, transaminasi, bilirubina, amilasi, lipasi	<input type="checkbox"/> Terapia anti anaerobi adeguata? (generalmente coperti da carbapenemici)
Dolore perianale	Infiammazione punto di emergenza	<input type="checkbox"/> Ispezione anale	<input type="checkbox"/> Terapia anti anaerobi adeguata (generalmente coperti da carbapenemici)
	Infezione del tunnel/della tasca del Port, flebite settica	<input type="checkbox"/> Valutare TC addome/pelvi <input type="checkbox"/> Tamponi	<input type="checkbox"/> Considerare la copertura di Enterococchi Vancomicina resistenti <input type="checkbox"/> Valutare terapia locale
Catetere venoso centrale (CVC)		<input type="checkbox"/> Coltura da tutte le vie del CVC <input type="checkbox"/> Colture di escreato e sangue	<input type="checkbox"/> Aggiungere vancomicina <input type="checkbox"/> Valutare lock terapia
	Basso rischio	<input type="checkbox"/> Lavaggio nasale e aspirato faringeo per tests rapidi per virus respiratori <input type="checkbox"/> Ricerca di antigene di Legionella sulle urine <input type="checkbox"/> Valutare il BAL in particolare se non c'è risposta alla terapia iniziale e se sono presenti infiltrati diffusi.	<input type="checkbox"/> Rimozione del CVC <input type="checkbox"/> Coltura tamponi della ferita chirurgica
Infiltrati polmonari		<input type="checkbox"/> Come sopra <input type="checkbox"/> TC torace per valutare gli infiltrati	<input type="checkbox"/> Azitromicina /chinolonici <input type="checkbox"/> Antivirali
	Rischio da intermedio ad elevato		<input type="checkbox"/> Vancomicin/linezolid <input type="checkbox"/> Azitromicina/chinolonici <input type="checkbox"/> Antifungini attivi su Aspergillus <input type="checkbox"/> Antivirali <input type="checkbox"/> TMP_SMX? <input type="checkbox"/> Vancomicin/linezolid?

G. A. Zanazzo

*Emato oncologia pediatrica,
IRCCS materno infantile Burlo
Garofolo Trieste*

Le infezioni Life-Threatening in oncoematologia pediatrica: terapie adiuvanti

Nel bambino oncologico la sepsi talvolta si manifesta come vera e propria emergenza per gli effetti sistemici legati all'ipoperfusione. In questi pazienti, facilmente riconoscibili per segni inequivocabili e inquadrabili in categorie di rischio definite da specifici algoritmi, è necessario definire le priorità d'intervento.

Obiettivo primario è il ripristino della perfusione tissutale; pertanto bisogna immediatamente iniziare la somministrazione di boli (in 5 m') di soluzione fisiologica, di colloide, di cristalloide o di albumina a 20 ml/kg, ripetuti sino a 60 ml/kg. Nel caso non vi sia già un accesso venoso centrale (improbabile nel bambino oncologico), l'incannulamento d'una vena centrale con PICC rappresenta una soluzione rapida ed efficace.

Contemporaneamente è necessario garantire una adeguata ossigenazione attraverso maschere facciali o, meglio, naso cannule ad alto flusso o CPAP nasofaringeo.

Fanno parte dell'intervento iniziale anche l'avvio della terapia antibiotica e la correzione dell'ipoglicemia e dell'ipocalcemia, condizioni particolarmente gravi.

Tornando all'ipoperfusione, se i boli di fluidi non sono risolutivi, dopo 10' è opportuno somministrare un inotropo (dopamina o dopamina + dobutamina). Se non c'è miglioramento entro 30' è necessario aggiungere un vasopressore (adrenalina in caso di shock freddo, noradrenalina in caso di shock caldo)

Se dopo 60' l'uso delle catecolamine non risolve lo shock, nelle condizioni di sospetta insufficienza surrenalica jatrogena è consigliato l'idrocortisone; nel caso di shock freddo (basso output cardiaco, alte resistenze periferiche, PA

normale) è consigliata l'aggiunta del vasodilatatore (nitro prussiato, inibitori delle fosfodiesterasi); in caso di shock caldo con PA bassa è consigliabile aumentare la noradrenalina.

Accanto alla risoluzione dell'ipoperfusione va garantita una adeguata ossigenazione tissutale. In questo senso nelle prime ore è vantaggioso mantenere l'Hb non inferiore a 10 gr% utilizzando emazie concentrate.

DIC e microangiopatia trombotica fan parte della fisiopatologia della sepsi grave e ne peggiorano la prognosi per aumento del rischio emorragico.

Le trasfusioni di piastrine sono indicate sempre a valori < 10.000/mmc, a valori < 20.000/mmc in caso di rischio emorragico, a valori < 50.000/mmc in caso di chirurgia, emorragia o procedure invasive.

Si consiglia inoltre l'uso di plasma fresco congelato, dosato a normalizzare i tempi di trombina e di tromboplastina. L'utilizzazione di alte dosi di ATIII al momento non raggiunge un sufficiente livello di evidenza.

L'efficacia delle immunoglobuline IgG o IgM iperimmuni nella terapia dello shock settico al momento è controversa nell'adulto, non valutata sufficientemente nel bambino. E' sconsigliato l'impiego della proteina C attivata ricombinante.

Sul piano del metabolismo porre particolare attenzione al glucosio. Un regime di mantenimento parenterale con glucosio al 10% è in grado di soddisfare l'aumento della richiesta nel bambino settico. Attenzione va posta all'eventuale iperglicemia, da mantenere a valori inferiori a 180 mg% con l'insulina. Il monitoraggio deve essere frequente per evitare complicanze ipoglicemiche altrettanto, se non più, dannose.

L. De Franceschi

*Dipartimento di Medicina, Sezione di Medicina Interna B, Università di Verona and AIOU- Verona, Policlinico GB Rossi, Verona
E-mail:
lucia.defranceschi@univr.it*

Tutto quel che avreste voluto sapere sulla fisiopatologia della Sickle Cell disease

L'anemia falciforme (o sickle cell disease, SCD) è una delle emoglobinopatie più diffuse a livello mondiale. Negli Stati Uniti sono colpiti circa 70.000 individui e sono state registrate 75.000 ospedalizzazioni/anno correlate al trattamento di pazienti affetti da anemia falciforme (1-3). In Europa, i movimenti migratori da aree endemiche come l'Africa Sub-Sahariana, il Nord-Africa ed il Sud-America hanno portato alla diffusione dell'anemia falciforme anche nel vecchio continente, dove sono stati censiti circa 25.000 soggetti affetti da drepanocitosi (1,2,4).

L'anemia falciforme è sostenuta da una mutazione puntiforme a carico della beta catena globinica dell'emoglobina (Hb) sul cromosoma 11 con la sostituzione di una valina al posto di un acido glutammico. Questa mutazione risulta nella sintesi dell'emoglobina patologica S (HbS), la quale presenta caratteristiche biochimiche peculiari. Infatti, quando deossigenata polimerizza all'interno del globulo rosso, organizzandosi in fibre rigide che deformano l'eritrocita favorendone la falcemizzazione (5, 6). Il processo di ciclica polimerizzazione/ depolimerizzazione dell'HbS in concomitanza con il processo di deossigenazione/ossigenazione dell'Hb è responsabile di un grave danno ossidativo a carico della membrana eritrocitaria che ne colpisce sia la componente lipidica che quella proteica. Nell'eritrocita falcemico il danno ossidativo promuove pertanto la clusterizzazione anomala di proteine della membrana eritrocitaria quali la banda 3 e la perdita della fisiologica asimmetria del bilayer lipidico con esposizione sulla superficie cellulare di fosfatidilserina (PS). Questi meccanismi sono coinvolti nella ridotta sopravvivenza dei globuli rossi falcemici e nella loro rimozione precoce dal circolo periferi-

co. Infatti, la presenza di PS sulla superficie eritrocitaria così come di banda 3 clusterizzata, che si associa ad un'ammidata produzione di anti-corpi naturali anti-banda 3, mediano l'eritrofagocitosi dei globuli rossi falcemici in ambito splenico e la loro ridotta sopravvivenza nel torrente ematico (5, 6).

Accanto al danno ossidativo a carico della membrana eritrocitaria la ciclica polimerizzazione/depolverizzazione dell'HbS si associa anche ad un'alterazione della permeabilità della membrana eritrocitaria agli ioni con doppia carica positiva come il calcio che, in fase di deossigenazione, aumenta a livello intracellulare determinando l'attivazione del canale Ca^{2+}/K^{+} -attivato noto anche come canale Gardos. L'attivazione del canale Gardos promuove la fuoriuscita di K^{+} , Cl^{-} ed acqua dal globulo rosso con disidratazione cellulare. La temporanea lieve acidificazione del citoplasma eritrocitario, che si instraura durante la deossigenazione del globulo rosso, in associazione alla riduzione del contenuto intracellulare di magnesio (Mg^{2+}) determina l'attivazione di un sistema di trasporto di membrana gradiente guidato: il $K-Cl$ cotrasporto (KCC), il quale amplifica ulteriormente il processo di fuoriuscita di K^{+} , Cl^{-} ed acqua dal globulo rosso e la generazione di eritrociti densi (6). pertanto, nel circolo periferico di pazienti affetti da anemia falciforme sono presenti tre diverse popolazioni di globuli rossi: i globuli rossi densi e disidratati, i globuli rossi falcemizzati in modo reversibile ed i globuli rossi falcemizzati in modo irreversibile. Mentre gli eritrociti falcemizzati in modo irreversibile sono rapidamente rimossi dal circolo ematico attraverso il sistema reticolo-endoteliale, i globuli rossi falcemizzati in modo reversibile così come quelli densi giocano un ruolo cru-

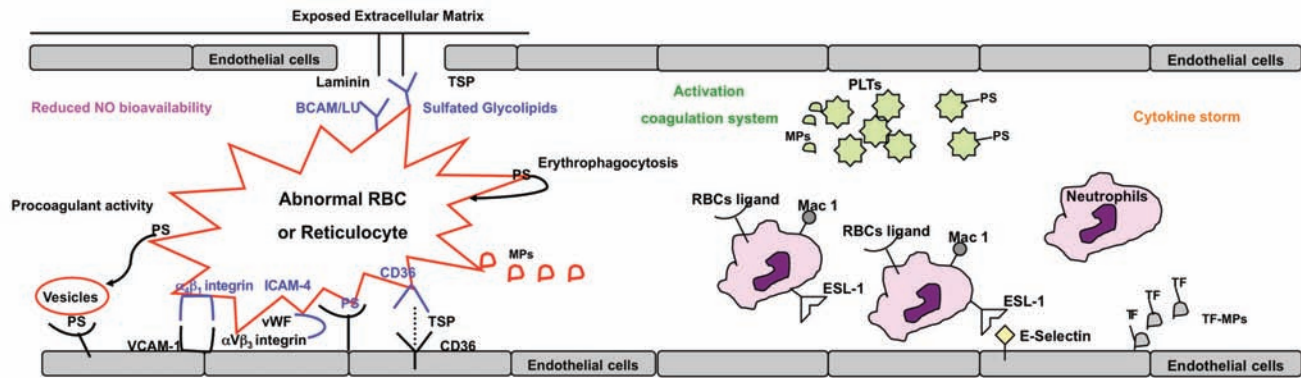


Figura 1. Diagramma schematico dei meccanismi coinvolti nella patogenesi degli eventi vaso-occlusivi acuti in cui sono coinvolti globuli rossi falcemici (RBCs) e reticolociti falcemici, neutrofilici e la superficie dell'endotelio vascolare attivato. In questo scenario sono coinvolte anche le piastrine (PLTs) ricche in fosfatidil-serina (PS), il sistema della coagulazione e le citochine pro-infiammatorie tra cui IL-1b ed IL-6. PS: Phosphatidylserine; TSP: thrombospondine; vW: von Willebrand factor; BCAM/LU: Lutheran blood group protein; ICAM-4: Landstein-Weiner (LW) blood group glycoprotein; MPs: microparticles; Mac1: 2 integrins (M 2 or CD11b/CD18); ESL-1: neutrophil E-selectin ligand -1. Figura modificata da De Franceschi L et al. *Sem Thromb Hemost* 37: 226, 2011.

ciali nella patogenesi delle manifestazioni cliniche acute e croniche correlate all'anemia falciforme.

Studi fisiopatologici hanno dimostrato che la quota di emolisi nei pazienti falcemici e' rappresentata per 2/3 da emolisi extra-vascolare e per 1/3 da emolisi intra-vascolare (7, 8). Quest'ultima contribuisce alla saturazione dei sistemi carrier dell'emoglobina libera, quale l'aptoglobina, o dell'heme libero, quale l'hemopectina, portando alla presenza in circolo di emoglobina ed heme libero (9-11). Entrambe queste molecole contribuiscono a generare un ambiente endovascolare altamente pro-ossidante con riduzione relativa di biodisponibilita' di nitrossido (NO), che si lega in modo specifico all'emoglobina libera. La riduzione locale di NO favorisce l'attivazione dell'endotelio vascolare con un profilo pro-adesivo e con uno sbilanciamento della vaso-tono a favore della vaso-costrizione. In questo scenario si verifica l'adesione dei globuli rossi densi-disidratati e falcemizzati all'endotelio vascolare in particolare in organi target dell'anemia falciforme quali rene, cervello e polmoni, in cui la lentezza del flusso ematico, la tortuosita' dei vasi e l'alta estrazione di ossigeno favoriscono la polimerizzazione dell'HbS. I globuli rossi densi e falcemizzati che aderiscono alla superficie dell'endotelio vascolare portano ad un successivo rallentamento del flusso ematico a livello regionale con amplificazione del processo di adesione cellulare e coinvolgimento di altre componenti ematiche quale i neutrofilici che contribuiscono alla formazione degli eterotrombi che caratterizzano le crisi vaso-occlusive acute (VOCs) proprie dell'anemia falciforme. Studi condotti in modelli murini per anemia falciforme cosi' come nella controparte umana hanno identificato vari meccanismi che intervengono nei processi di adesione tra eritrociti falcemici ed endotelio vascolare attivato, tra questi i piu rilevanti sono le interazioni tra (i) integrina $\alpha\beta_1$ recettore della fibronectina e VCAM-1, E-selectina e P-selectina; (ii) trombospondina (TSP) e/o collagene e CD36 presente sulla superficie delle cellule endoteliali, piastrine e sottopopolazione di reticolociti; (iii) i glicolipidi solfati e TSP, fattore di von Willebrand (vWF) multimerico e laminina; (iv) BCAM/LU, la cui espressione e' aumentata nei globuli rossi di pazienti falcemici e la

subunita' α_5 della laminina, come componente della matrice subendoteliale; (v) ICAM-1 e il recettore integrinico $\alpha\beta_3$ sulla superficie endoteliale; (vi) PS presente sulla superficie cellulare e l'endoteliale vascolare (Fig. 1) (5).

Nell'anemia falciforme, l'ambiente infiammatorio e pro-ossidante associato ad una vivace risposta citochinica si accompagna alla presenza in circolo di microparticelle (MPs) di varia origine: eritrocitaria, piastrinica, monocitica ed endoteliale (5). Le MPs sono state recentemente oggetto di studio sia in modelli murini per anemia falciforme che in coorti di pazienti drepanocitici. In particolare, si e' recentemente osservato che le MPs eritrocitarie possono essere indotte in un modello murino per anemia falciforme dopo esposizione a trombospondina-1 (TSP1) (12). Quando queste MPs vengono a loro volta infuse in nuovi riceventi murini falcemici, si sviluppano VOCs con selettivo interessamento renale. Tale quadro clinico viene prevenuto saturando la superficie delle MPs, che esprimono PS, con anessina-V o con inibitori della produzione di radicali liberi d'ossigeno da parte dell'endotelio vascolare (12).

Il ruolo delle MPs e' stato anche correlato all'attivazione del sistema della coagulazione che, nei pazienti affetti da anemia falciforme, e' attivato sia dallo stato infiammatorio che dall'attivazione dell'endotelio vascolare (5). Sebbene siano stati condotti vari studi in pazienti affetti da anemia falciforme, non sono disponibili al momento evidenze conclusive sull'attivazione del sistema della coagulazione e delle piastrine nella patogenesi delle VOCs, questo e' imputabile soprattutto al limitato numero dei soggetti arruolati nei diversi trial. La Tabella 1 riassume i risultati di questi studi (5).

Tra i vari fattori coinvolti nel sistema della coagulazione, il Tissue Factor (TF), recettore di superficie per il fattore VII attivato e fisiologico attivatore della cascata coagulativa, e' stato descritto essere elevato nei pazienti affetti da anemia falciforme durante le VOCs. Il TF non e' fisiologicamente espresso dalle cellule endoteliali o monociti ma aumenta in risposta allo stimolo infiammatorio. Pertanto, il TF e' stato proposto svolgere un ruolo importante di raccordo funzionale interfacciandosi con il sistema della coagulazione, l'infiam-

Tabella 1. Studi inerenti le piastrine ed il sistema coagulativo nell'anemia falciforme

Platelet parameters and Coagulation System	Alterations
Platelet activation (CD62, CD63, GPIIb/IIIa)	Increased
Platelet aggregation	Increased
Phosphatidyl-Serine (PS)-rich Platelets	Increased
Thrombin-antithrombin complex (TAT)	Increased
Prothrombin-fragment F1.2	Increased
Plasmin-antiplasmin complex	Increased
FV	Decreased
FVII and FVIIa	Accelerated turnover
FXII and FIX	Decreased
Fibrinogen and Fibrin:fibrinogen complex	Increased
Fibrinopeptide A	Increased
D-dimer	Increased
Protein C and S	Decreased
Plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1)	Increased

Tabella modificata da De Franceschi L et al. *Sem Thromb and Hemos* 37: 226-236, 2011

mazione e l'endotelio attivato nella patogenesi della vasculopatia nell'anemia falciforme (13). In un recente lavoro condotto in una popolazione pediatrica di soggetti affetti da anemia falciforme (2-10 anni) e' stato evidenziata una forte correlazione tra i monociti circolanti esprimenti-TF e l'attivazione del sistema della coagulazione valutato come produzione di complessi trombina-antitrombina e D-dimero. Questi dati suggeriscono un'attivazione del sistema coagulativo precocemente in eta' pediatrica nell'anemia falciforme con una forte correlazione con i livelli di emolisi intesa come principale fattore che contribuisce alla perturbazione del sistema coagulativo nell'anemia falciforme (14).

Recenti studi hanno messo in evidenza il ruolo importante anche del vWF nella patogenesi delle VOCs nell'anemia falciforme (5, 15, 16). In condizioni fisiologiche, i livelli di

vWF multimerico sono correlati all'attivita' della metalloprotease ADAMST13 che taglia l'iperadesivo vWF multimerico, giocando un ruolo importante nel mantenere la superficie endoteliale libera dai macrocomplessi di vWF iperadesivi. Nell'anemia falciforme, e' stato ipotizzato che l'emoglobina libera possa inibire l'attivita' di ADAMST13, che risulta infatti essere ridotta nei pazienti drepanocitici rispetto ai soggetti controllo (17). Questo meccanismo puo' contribuire alla patogenesi delle VOCs in pazienti affetti da anemia falciforme favorendo la presenza in circolo di elevati livelli di vWF multimerico. Recentemente, alcuni studi molecolari hanno evidenziato dei polimorfismi a carico di vari fattori coinvolti negli eventi di adesione tra cui anche ADAMST13 possano aumentare la suscettibilita' dei pazienti falcemici agli eventi VOC gravi in particolari distretti quali il sistema vascolare toracico o cerebrale. La Tabella 2 riassume i risultati di questi lavori (5).

Tra polimorfismi indicati in Tabella 2 quelli che coinvolgono le citochine pro-infiammatorie come TNF- α o IL-4 o le citochine vaso-attive come endotelina -1 (ET-1) risultano molto interessanti proprio perche' sembrano aumentare il rischio di complicanze trombotiche maggiori correlate all'anemia falciforme come lo stroke in eta' pediatrica (TNF- α e IL-4) o le crisi toraciche acute (acute chest syndrome, ACS, ET-1) (5). La rilevanza clinica di questi polimorfismi non e' stata ancora del tutto chiarita e l'impatto nel management del paziente falcemico dovra' essere valutato su popolazioni piu' ampie di soggetti affetti da drepanocitosi.

Tra le diverse citochine studiate nell'anemia falciforme, il ruolo dell'endotelina-1 (ET-1) nella patogenesi degli eventi acuti correlati all'anemia falciforme e' stato esplorato in modelli murini, partendo dalle osservazioni cliniche di

Tabella 2. Modificatori genetic dell'attivazione piastrinica e della funzione endoteliale con effetti negli eventi vaso-occlusivi acuti di pazienti affetti da anemia falciforme

Genetic modifier	Target	Effects
Human Platelets Alloantigen (HPA) polymorphism: HPA-3 variant	C-terminus of GPIIb heavy chain on platelets	Independent risk factor for acute vaso-occlusive events
G1238C VCAM-1 single nucleotide polymorphism	Modulation of Vascular Endothelial Adhesion Molecule	Protective effects from stroke in SCD children
TNF- α and IL4 polymorphism	Pro-inflammatory cytokines	Linked to risk of stroke in SCD children
Endothelin-1 (ET-1) polymorphism: ET-1 T8002C	Vascular active molecule	Increased susceptibility to acute chest syndrome
Endothelium nitric oxide synthase (eNOS) polymorphism: T-786C variant	Endothelial NO metabolism	Reduced susceptibility to develop acute chest syndrome in SCD children Increased susceptibility to develop acute chest syndrome in female patients with SCD
Klotho (KL) gene polymorphism	β -galactosidase like proteins involved in endothelial NO homeostasis	Linked to stroke, osteonecrosis, leg ulceras and priapism
Receptor tyrosine kinase Tie polymorphism	Kinase involved in signalling pathways for chemotaxis and NO metabolism	Leg ulceras
Polymorphism of proteins from Bone Morphogenic Protein (BMP) pathway	Proteins involved in signaling pathway to protect vascular endothelial surface	Linked to risk factor for stroke, priapism, leg ulceras

Tabella modificata da De Franceschi L et al. *Sem Thromb and Hemos* 37: 226-236, 2011

aumentati livelli sierici ed urinari di ET-1 in pazienti drepanocitici sia in steady state che in corso di VOCs. ET-1 e' un potente vasocostrittore e broncostrittore ed il suo ruolo nell'anemia falciforme e' stato associato alla patogenesi dei danni renali e polmonari correlati all'anemia falciforme. In uno studio recente abbiamo dimostrato che l'inibitore dei recettori A e B per ET-1, bosentan, e' in grado di prevenire il danno d'organo acuto polmonare e renale correlato alle VOCs. In aggiunta, essendo i recettori per ET-1 espressi anche sulla superficie del globulo rosso e poiche' i livelli di ET-1 sono elevati nell'anemia falciforme, una componente del canale Gardos viene attivata proprio dal binding di ET-1 ai recettori eritrocitari, partecipando quindi ai meccanismi coinvolti nella disidratazione dei globuli rossi falcemici (18). Pertanto, l'inibizione farmacologica multi-target dell'attivita' dell' ET-1 da parte di bosentan e' molto vantaggiosa vista la patogenesi multimodale dell' anemia falciforme.

In questa revisione della letteratura e dei dati originali prodotti dal nostro gruppo emerge la

biocomplessita' dell'anemia falciforme che supera la riduttiva visione della drepanocitosi solo come emoglobinopatia data la molteplicita' dei danni d'organo, dei target funzionali attivati e modulati e dalla necessita' di un approccio multidisciplinare che consenta di progredire nell'identificazione di nuovi meccanismi eziopatogenetici coinvolti nelle manifestazioni cliniche dell'anemia falciforme e la presa in carico globale del paziente falcemico dall'eta' pediatrica all'adulto.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(8):704-12.
2. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008 Jun;86(6):480-7.
3. Gee BE. Biologic complexity in sickle cell disease: implications for developing targeted therapeutics. *TheScientificWorldJournal*. 2013;2013:694146.
4. Roberts I, de Montalembert M. Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenges for hematologists in Europe. *Haematologica*. 2007 Jul;92(7):865-71.
5. De Franceschi L, Cappellini MD, Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2011 Apr;37(3):226-36.
6. De Franceschi L, Corrocher R. Established and experimental treatments for sickle cell disease. *Haematologica*. 2004 Mar;89(3):348-56.
7. Hebbel RP. Reconstructing sickle cell disease: a data-based analysis of the "hyperhemolysis paradigm" for pulmonary hypertension from the perspective of evidence-based medicine. *American journal of hematology*. 2011 Feb;86(2):123-54.
8. Hebbel RP. The systems biology-based argument for taking a bold step in chemoprophylaxis of sickle vasculopathy. *American journal of hematology*. 2009 Sep;84(9):543-5.
9. Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood*. 2013 Feb 21;121(8):1276-84.
10. Hebbel RP, Vercellotti G, Nath KA. A systems biology consideration of the vasculopathy of sickle cell anemia: the need for multi-modality chemo-prophylaxis. *Cardiovascular & hematological disorders drug targets*. 2009 Dec;9(4):271-92.
11. Vinchi F, De Franceschi L, Ghigo A, Townes T, Cimino J, Silengo L, et al. Hemopexin therapy improves cardiovascular function by preventing heme-induced endothelial toxicity in mouse models of hemolytic diseases. *Circulation*. 2013 Mar 26;127(12):1317-29.
12. Camus SM, Gausseres B, Bonnin P, Loufrani L, Grimaud L, Charue D, et al. Erythrocyte microparticles can induce kidney vaso-occlusions in a murine model of sickle cell disease. *Blood*. 2012 Dec 13;120(25):5050-8.
13. Solovey A, Gui L, Key NS, Hebbel RP. Tissue factor expression by endothelial cells in sickle cell anemia. *The Journal of clinical investigation*. 1998 May 1;101(9):1899-904.
14. Setty BN, Key NS, Rao AK, Gayen-Betal S, Krishnan S, Dampier CD, et al. Tissue factor-positive monocytes in children with sickle cell disease: correlation with biomarkers of haemolysis. *British journal of haematology*. 2012 May;157(3):370-80.
15. Chen J, Hobbs WE, Le J, Lenting PJ, de Groot PG, Lopez JA. The rate of hemolysis in sickle cell disease correlates with the quantity of active von Willebrand factor in the plasma. *Blood*. 2011 Mar 31;117(13):3680-3.
16. Barabino GA, Wise RJ, Woodbury VA, Zhang B, Bridges KA, Hebbel RP, et al. Inhibition of sickle erythrocyte adhesion to immobilized thrombospondin by von Willebrand factor under dynamic flow conditions. *Blood*. 1997 Apr 1;89(7):2560-7.
17. Schnog JJ, Kremer Hovinga JA, Krieg S, Akin S, Lammle B, Brandjes DP, et al. ADAMTS13 activity in sickle cell disease. *American journal of hematology*. 2006 Jul;81(7):492-8.
18. Sabaa N, de Franceschi L, Bonnin P, Castier Y, Malpeli G, Debbabi H, et al. Endothelin receptor antagonism prevents hypoxia-induced mortality and morbidity in a mouse model of sickle-cell disease. *The Journal of clinical investigation*. 2008 May;118(5):1924-33.

L. Sainati
R. Colombatti

*Oncoematologia Pediatrica.
Dipartimento di Pediatria.
Università di Padova*

Il trattamento del bambino con drepanocitosi

Il trattamento della drepanocitosi è ancora oggi basato soprattutto sulla prevenzione e la gestione delle complicanze acute e croniche, con poche opzioni veramente efficaci: antibiotici, analgesici per il trattamento del dolore, trasfusioni, ferrochelazione ed idrossiurea. L'unico trattamento realmente curativo è ad oggi costituito dal trapianto di midollo.

I pazienti con drepanocitosi che entrano in un programma di trattamento che comprenda la diagnosi precoce mediante screening neonatale, l'instaurazione precoce di misure profilattiche (profilassi con penicillina, vaccinazioni), l'educazione sanitaria specifica e il monitoraggio delle funzioni d'organo, compresa la prevenzione primaria dello Stroke, presentano ridotti tassi di ospedalizzazione e mortalità, con conseguente riduzione dei costi per il sistema sanitario (1-3). E' universalmente riconosciuto che le misure precedentemente riportate costituiscano i minimi standard di cura per il paziente drepanocitico (4-5).

La drepanocitosi è una patologia cronica con possibilità di eventi acuti anche molto gravi. E' quindi necessaria una presa in carico globale che inizia con la precoce identificazione dei pazienti mediante screening neonatale e con l'adeguata informazione ai genitori ed ai pazienti stessi, in modo da permettere una responsabile autogestione della malattia, finalizzata alla conduzione di una vita "più normale" possibile. L'adeguata informazione permette inoltre la prevenzione degli eventi acuti, l'insorgenza di complicanze croniche ed il riconoscimento dei segnali di allarme per complicanze acute gravi. Il trattamento, visto il coinvolgimento multiorgano della malattia, deve avvenire su un piano multidisciplinare in cui lo specialista ematologo rappresenta la figura

di riferimento.

I primi obiettivi della cura del paziente, soprattutto pediatrico, sono: (1) garantire un'adeguata crescita e sviluppo attraverso una corretta nutrizione; (2) ridurre il rischio di infezioni attraverso la profilassi penicillinica e le immunizzazioni contro i batteri capsulati (*Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* e *Neisseria Meningitidis*), il virus dell'epatite B e il virus influenzale; (3) prevenire le crisi vaso-occlusive mediante alcune raccomandazioni: mantenere una buona idratazione, evitare l'esposizione alle basse temperature, l'eccessivo sforzo e fatica.

La carenza di acido folico, per dieta inadeguata, quando non è più in grado di far fronte all'aumentata produzione ematopoietica di globuli rossi, deve essere supplementata con la somministrazione di acido folico per via orale.

Di fronte all'insorgenza delle tipiche crisi dolorose nei pazienti con drepanocitosi è richiesto l'impiego di farmaci analgesici. I farmaci che devono essere usati, in riferimento alla Scala Analgesica proposta dall'OMS.

Prevenzione delle infezioni (profilassi antibiotica e vaccinazioni)

La maggior parte di mortalità e morbilità nei bambini con SCD nei primi anni di vita è causata da infezioni specialmente dovute a batteri capsulati quali *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* e *Neisseria Meningitidis*; ciò per la precoce ipoplasia funzionale con conseguente deficit di IgM memory e della capacità di rimuovere gli antigeni polisaccaridici e di disporre di un'ottimale risposta anticorpale (6).

Dal Cooperative Study for Sickle Cell Disease (CSSCD) (7), studio prospettico multicentrico che dall'inizio degli

anni 80 ha reclutato più di 4000 pazienti, già nella metà anni '80 arrivano raccomandazioni per la diagnosi precoce e la profilassi antibiotica. I risultati di uno studio randomizzato dimostrano che nei bambini fino ai 6 anni, la profilassi con penicillina, somministrata regolarmente, riduce, a confronto del placebo, del 84% l'incidenza delle infezioni (8). L'identificazione precoce della malattia, mediante screening neonatale universale e la profilassi antibiotica hanno ridotto dal 40% a zero il rischio di sepsi pneumococcica nei primi anni di vita. Non è ancora certa l'età fino alla quale debba essere raccomandata la profilassi antibiotica. Negli ultimi anni, per la segnalazioni di decessi per sepsi di pazienti adulti, nei Centri Europei c'è la tendenza a raccomandare la prosecuzione della profilassi fino all'età adulta, ma i benefici di questo approccio devono ancora essere confermati (9).

In Italia per indisponibilità della formulazione orale della penicillina si raccomanda l'uso di schemi alternativi con amoxicillina orale (10).

Ovviamente per la prevenzione delle infezioni è raccomandato un calendario vaccinale esteso ai batteri capsulati. Il vaccino coniugato eptavalente (PVC7) si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di infezioni invasive da Pneumococco del 76%, superando il 99% di riduzione delle infezioni causate dai sottotipi compresi nel vaccino. La vaccinazione ha inoltre determinato un calo di incidenza di infezioni nei soggetti non vaccinati (effetto gregge), una riduzione della circolazione dei batteri e delle infezioni da ceppi resistenti agli antibiotici. La recente commercializzazione del vaccino 13-valente (PCV13) estende la protezione ad ulteriori sottotipi recentemente emergenti.

La coniugazione degli antigeni polisaccaridici ad una proteina vettrice (derivata dal *Corinebacterium Diptheriae*) determina una risposta immunitaria T dipendente, necessaria per indurre una risposta immunogenica nei neonati e nei bambini nei primi due anni di età e per indurre memoria immunologica. Si raccomanda quindi l'immunizzazione dei bambini con drepanocitosi inserendo il PVC13 nel calendario vaccinale dai primi mesi di vita. Il vaccino polisaccaridico (P23) viene raccomandato dopo i 2 anni per estendere ulteriormente la risposta immunitaria ai rimanenti sottotipi pneumococcici.

L'idrossiurea (HU)

L'idrossiurea (HU) è un farmaco fondamentale nel trattamento della drepanocitosi. Si stima che attualmente circa il 10-30% dei pazienti negli Stati Uniti e in Europa siano in trattamento con HU e che comunque una larga percentuale di pazienti che ne potrebbero beneficiare non l'assumano, spesso per barriere alla prescrizione da parte dei medici.

Tra i farmaci in grado di stimolare la produzione di globuli rossi contenenti HbF, l'HU è stata inizialmente preferita perché ben tollerata e somministrabile per via orale. Successivamente sono stati dimostrati altri effetti benefici dell'HU per i pazienti con drepanocitosi, tra i quali l'incremento del livello di emoglobina, la riduzione delle piastrine e dei globuli bianchi con diminuzione della viscosità plasmatica; la riduzione del grado di emolisi e del conseguente rila-

scio di emoglobina libera, responsabile di danno endoteliale; la riduzione dell'espressione delle molecole di adesione sulla superficie endoteliale ed eritrocitaria, l'aumento di eritropoietina e l'incremento della generazione di ossido Nitrico, il più potente vasodilatatore del nostro organismo; l'HU ha inoltre un'azione diretta sulla deformabilità dei globuli rossi. Le azioni sopra descritte si traducono in un miglioramento delle manifestazioni cliniche nei pazienti affetti da drepanocitosi con riduzione dell'incidenza di crisi vaso-occlusive, Acute Chest Syndrome (ACS), delle ospedalizzazioni e del fabbisogno trasfusionale sia negli adulti che nei bambini.

L'HU è stata approvata, nel 1998, per il trattamento di pazienti adulti con ricorrenti episodi di crisi vaso-occlusive. Successivamente l'efficacia e la sicurezza della somministrazione è stata dimostrata anche nei primi anni di vita e il suo uso viene attualmente raccomandato anche nel primo anno di vita specialmente per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive e della ricorrenza della ACS (11).

L'HU potrebbe avere anche un effetto sulla prevenzione dello stroke, pur rimanendo in questo settore ancora un trattamento di seconda scelta. Sulla base della riduzione delle velocità di flusso ematico al Doppler Transcranico (TCD) dimostrata in pazienti che assumevano HU e dei risultati incoraggianti dall'uso in prevenzione secondaria in pazienti in cui la trasfusione cronica per vari motivi non poteva essere continuata (alloimmunizzazione, non compliance, etc.), è stato disegnato lo studio randomizzato SWiTCH (Stroke with Transfusion changing to Hydrossiurea). Si è confrontato l'uso della terapia con HU associata a flebotomie rispetto alla terapia "standard" con trasfusioni e ferro-chelazione, nei pazienti con pregresso stroke, trasfusi da almeno 18 mesi. E' stata dimostrata la superiorità del regime trasfusionale nella prevenzione secondaria dello stroke rispetto all'HU (0 vs 10%) suggerendo il regime trasfusionale cronico come il trattamento di scelta nella prevenzione secondaria. E' attualmente in corso uno studio randomizzato per la valutazione dell'efficacia dell'HU nella prevenzione primaria dello stroke (TWITCH).

Non vi sono studi definitivi riguardo l'effetto dell'HU sull'ipertensione polmonare, mentre in alcuni lavori si evidenzia l'effetto protettivo del farmaco nei confronti della progressione di tale complicanza sia nei bambini che negli adulti, in altri ciò non si verifica.

Una percentuale di soggetti, intorno al 10-20%, non risponde alla terapia con HU; sembrano giocare un ruolo nella variabilità biologica di risposta alla somministrazione, il tipo di aplotipo del gene βs 59 e altri polimorfismi genetici.

Prevenzione dello stroke (TCD e TCCS)

Lo stroke è la più frequente causa di morbilità e di mortalità nel paziente con drepanocitosi, specialmente nei primi 16 anni di vita. Studi prospettici multicentrici randomizzati condotti hanno dimostrato che mediante Doppler Transcranico cieco (TCD) è possibile identificare i pazienti a più elevato rischio; se questo gruppo di pazienti viene avviato ad un programma trasfusionale cronico mantenendo l'emoglobina S

inferiore al 30%, il rischio di stroke praticamente si annulla (Studi STOP I e 2) (12).

Lo studio STOP ha definito e standardizzato il protocollo diagnostico e le categorie di rischio, in base ai valori delle velocità ematiche ottenuti tramite TCD cieco a livello delle arterie cerebrali medie (ACM). Più recentemente, il TCDi o TCD imaging o TCCS è stato utilizzato al posto del TCD cieco nello screening dello stroke, con soglie di velocità inferiori rispetto al TCD per la definizione delle categorie di rischio. Il TCDi è più comunemente utilizzato in Neurosonologia, più preciso per la diretta visualizzazione anatomica dei vasi intracerebrali e di più facile apprendimento; questa metodica, tuttavia, non è ancora stata validata come alternativa al TCD cieco che rimane, a tutt'oggi, il gold standard nello screening dello stroke nei pazienti con drepanocitosi. Lo screening dei pazienti con drepanocitosi è raccomandato almeno 1 volta l'anno dai 2 ai 16 anni. Viene altresì raccomandato che lo screening venga effettuato applicando un protocollo specifico, che prevede il campionamento di più tratti definiti di almeno due arterie cerebrali: il tratto distale della arteria carotide interna (ICA) e della arteria cerebrale media (MCA) e che l'accesso allo screening venga implementato e diffuso nei Centri di riferimento mediante training formativo specifico per migliorare le capacità d'esecuzione e interpretazione dei dati. L'utilizzo del TCD secondo modalità diverse da quelle indicate rende lo screening meno efficace nell'individuare i pazienti a rischio.

Trasfusioni

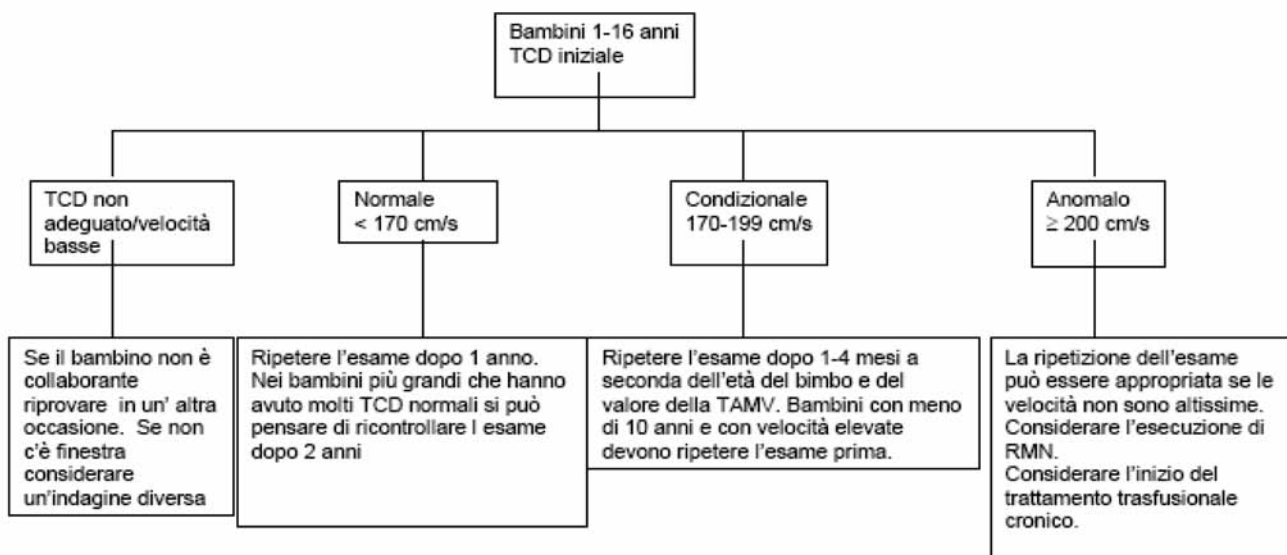
La terapia trasfusionale è un cardine nel trattamento della drepanocitosi; trova indicazione sia per il trattamento di alcune manifestazioni acute, quali lo stroke e l'ACS o l'anemia sintomatica (5,10), sia nel prevenire o ridurre la progressione del danno d'organo. La terapia trasfusionale cronica trova indicazione nella prevenzione primaria e secondaria dello stroke con l'obiettivo di mantenere livelli di HbS \leq 30-50%. Può essere impiegata come terapia di seconda linea in bambini molto piccoli con sequestri splenici ripetuti con controindicazione alla splenectomia, in pazienti con ACS ricorrenti o frequenti crisi dolorose in caso di mancata efficacia o controindicazioni alla terapia con HU.

Un'alternativa alla trasfusione semplice è l'eritrocitoferesi (EEX) o scambio eritrocitario, tecnica che basandosi sullo scambio di globuli rossi, permette di sostituire le cellule falcemiche con emazie normali senza aumentare la viscosità ematica e minimizzando il sovraccarico di ferro.

L'assistenza al paziente con anemia falciforme: comprehensive medical care

Il CSSCD costituito nel 1977 negli Stati Uniti è stato il primo gruppo di coordinamento della ricerca clinica nell'ambito dell'anemia falciforme. Ha fatto luce sulla storia naturale della malattia, i parametri di laboratorio, gli eventi acuti e la

Figura 1. algoritmo decisionale per lo screening mediante TCD dei pazienti con Drepanocitosi. Raccomandazioni UK 2009 e AIEOP 2012



La velocità considerata è la TAMV. Valutata mediante TCD non-imaging.
La rilevazione riguarda le arterie cerebrali, in particolare il tratto distale dell'arteria carotide interna e/o della arteria cerebrale media.
Quando ci sono misure diverse scegliere il valore più elevato (anche monolaterale) per l'algoritmo decisionale.
TCD ripetutamente inadeguati possono indicare stenosi gravi, si consiglia di eseguire RMN e angio RMN
Nella decisione di ogni singolo paziente la valutazione della specifica situazione clinica può superare questo algoritmo

disfunzione d'organo della SCD ed è stato la base per sviluppare trials clinici (Prophylactic Penicillin Studies I e II, Hydroxyurea Trials, STOP Trial I e II...), Programmi Nazionali (Sickle Cell Public Health Programs) ed approcci Globali alla cura (Comprehensive Care Programs) dei pazienti con drepanocitosi che negli Stati Uniti, (ma anche in Gran Bretagna, Jamaica e Francia a partire dagli anni '80), hanno permesso di ridurre l'elevata mortalità che caratterizzava i pazienti fin dai primi tre anni di vita.

Lo screening neonatale in atto in questi paesi (negli Usa dal 2004 ed in Gran Bretagna dal 2004) permette di individuare precocemente i soggetti affetti e di offrire dall'inizio tutti i servizi di consulenza e le misure terapeutiche e di monitoraggio clinico-strumentale necessarie a prevenire l'insorgenza di complicanze acute fatali.

Lo sviluppo di centri clinici specializzati nella consulenza e nella gestione clinica della drepanocitosi (Sickle Cell Comprehensive Centers) ha permesso di sviluppare un approccio multidisciplinare, con team di esperti appartenenti alle varie discipline (ematologo, pediatra, medico analgico, infermiera, assistente sociale...), che ha incrementato l'assistenza ambulatoriale e ha migliorato la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti, riducendo ad esempio il numero di ricoveri in ospedale o il tempo di permanenza medio in ospedale ed ha portato alla prevenzione di complicanze croniche debilitanti (il doppler transcranico per la prevenzione dell'ictus...). L'elaborazione di Linee Guida hanno consentito in questi paesi la standardizzazione del trattamento ed una migliore comprensione e gestione della malattia.

In vari paesi, dove da più tempo il fardello socio-sanitario di questa malattia è presente, i SCCC sono il centro dell'assistenza ai pazienti. Vi è presente un team multidisciplinare guidato dal medico ematologo (o pediatra ematologo), da infermieri specializzati nell'assistenza e gestione dei pazienti falcemici e nel counselling alle famiglie, e da un assistente sociale. La maggior parte dell'assistenza ai pazienti con drepanocitosi avviene su base ambulatoriale. Anche la gestione di alcune complicanze acute (febbre, crisi dolorose) può avvenire efficacemente in regime di Day Care. In alcuni centri dove non è possibile avere un Day Hospital per pazienti solo ematologici questo avviene in Day Hospital di Emato-Oncologia. Un servizio di terapia analgica, per una malattia

la cui principale manifestazione clinica nel lungo periodo è il dolore, è essere facilmente accessibile e coinvolto. Il personale del Pronto Soccorso, a cui spesso questi pazienti si rivolgono, deve essere informato adeguatamente sulla malattia, anche se la gestione migliore delle complicanze dolorose avviene in un Day Hospital attrezzato e con familiarità nella gestione e nella complessità del paziente falcemico, piuttosto che al Pronto Soccorso. La drepanocitosi è al terzo posto delle cause di riammissione precoce non pianificata. Una recente analisi di più di 500.000 dimissioni di pazienti pediatrici da ospedali americani ha evidenziato che la prevalenza di pazienti con drepanocitosi ricoverati in urgenza entro 30 giorni dalla dimissione, vada dal 17 al 66% a seconda della tipologia di ospedale.

Bibliografia

1. Quinn CT, Roger ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103:4023-4027
2. Vichinsky EP. Comprehensive care in sickle cell disease: its impact on morbidity and mortality. *Semin Hematol* 1991;28:220-6.
3. Yang YM, Shah AK, et al. Comparison of costs to the health sector of comprehensive and episodic care of sickle cell disease patients. *Public Health Rep* 1995; 110:80-86
4. American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2002;109:526-35.
5. NHS Standard and guidelines for clinical care. www.sct.screening.nhs.uk/getdata.php?id=10763
6. Person HA, Spencer RP, Cornelius EA. Functional asplenia in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 1969; 281:923-926.
7. Gaston MH, Rosse WF. The cooperative study of sickle cell disease: Review of study design and objectives. *Am J Pediatric Hematol/Oncol* 1982;4:197-201
8. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986. 314: 1593-1599.
9. Price VE, Blanchette VS, Ford-James EL. The prevention and therapy of infections in children with asplenia or hyposplenia. *Infect Dis N Am* 2007;697-710.
10. Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIEOP). Recommendations for the management of Sickle Cell Disease in children in Italy
11. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, Rana S, Thornburg CD, Rogers ZR, Kalpathi RV, Barredo JC, Brown RC, Sarnaik SA, Howard TH, Wynn LW, Kutlar A, Armstrong FD, Files BA, Goldsmith JC, Waclawiw MA, Huang X, Thompson BW; BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011 May 14;377(9778):1663-72. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60355-3.
12. Adams R.J., Mc Kie V., et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia. *Control Clinical Trial* 1997, 1: 110-129

F. Bernaudin

*SCD Referral Center, CHI-Créteil,
and St-Louis Hospital, Paris,
France*

Sickle cell disease: which treatment for which patients?

Sickle Cell Disease

Sickle cell anaemia (SCA) is a severe recessive genetic disorder resulting from a single nucleotide substitution in codon 6 of the β -globin gene, which, in the homozygous state, produces abnormal haemoglobin that is prone to polymer formation under deoxygenated conditions. The polymerised haemoglobin leads to decreased red blood cell deformability and sickling within end arterioles, resulting in vaso-occlusion and pain. Despite being a monogenic disease, its clinical expressivity is multigenic dependent. SCA is associated with high-risk complications, including strokes, acute chest syndrome and recurrent severe painful vaso-occlusive episodes with increased risk of early mortality and significant morbidity (1,2).

To date, about 1000 children and young adults worldwide have undergone haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) but only about 250 have been already reported (3-12), a rather limited number of patients considering that hundreds of thousands of individuals worldwide are affected with SCA.

Despite progress made in SCA management, such as the prevention of pneumococcal infections, introduction of hydroxyurea therapy (13), and early cerebral vasculopathy detection with transcranial Doppler (14,15), SCA remains a disease with high risk of morbidity and early death. The probability of death before the age of 18 years was reported to be 6.4% in the Dallas, US (1) and 2.5% in the Créteil, France newborn cohorts (2).

Hydroxyurea (HU) therapy, used in SCA children since 1992, has allowed a significant reduction in the rate of vaso-occlusive crises, acute chest syndrome and transfusion requirements in most

patients (13); nevertheless, its effectiveness on

cerebro-vasculopathies has been debated and recently it was proven that it was less efficient than transfusion programs for secondary stroke prevention (16).

Cerebral vasculopathy is the most important complication affecting SCA children, with a risk of stroke occurrence of 11% before the age of 18 years (17). Overt strokes are related to macrovasculopathy involving the large arteries of the circle of Willis that can be explored with MR angiography (MRA). However, the use of transcranial Doppler ultrasonography (TCD), which measures blood flow velocity in the large arteries of the circle of Willis, has come to be more valuable in young children because it can identify patients at risk of stroke before MRA can detect the occurrence of stenosis. Children with mean maximum cerebral blood flow velocities of 2m/sec or greater have a 40% risk of stroke within 36 months, which can be reduced by 90% via a transfusion program, as shown by the Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anaemia (STOP 1) (1995-2000) (14). Moreover, the STOP 2 study showed that discontinuation of transfusion resulted in a high rate of strokes and reversion to abnormal velocities, even in patients whose velocities normalized after a 30-month transfusion program and with normal MRA (15). However, we shown in the Créteil cohort that a switch to HU had been successfully applied in one half of these patients with normalized velocities and no stenoses (2) and a US randomized Trial (SWITCH) is ongoing comparing HU to TP in these patients. We shown in the Créteil newborn cohort that the cumulative incidence of abnormal velocities was of 30% reaching a plateau at

8 years of age (2) and that TP applied in patients with abnormal velocities had allowed a significant reduction of the stroke risk from 11% to 1.9% by age 18 (2).

In addition to overt strokes, microvasculopathy can result in silent infarcts, which are defined as the presence of ischaemic lesions on MRI in absence of clinical deficits responsible for cognitive deficiency. We shown that in the Créteil newborn cohort early screened by TCD, the cumulative incidence of silent strokes was 37% by age 14 without plateau effect (2). Taken into account both macro- and micro-vasculopathy, the probability of exhibiting cerebrovascular disease (abnormal MRA and/or MRI) was around 50% by the age of 18 years. Thus, despite progress in the management, SCA remains a very severe disease, justifying the use of more intensive therapies to preserve cognitive functioning.

HSCT in SCA: Procedure and results

MYELOABLATIVE

Allogeneic HSCT is the only curative treatment for SCA; nevertheless, its use has been limited so far by reports of transplant-related mortality (TRM) risks. Worldwide experience with pre-transplant myeloablative conditioning showed similar results with an overall TRM risk for the US (n=50), Belgium (n=50) and French teams (n=87) of 7% and an disease-free survival of 82-86% (3-5).

The reported French experience (5) showed that the outcome of the procedure improved significantly with time as the disease-free survival among patients transplanted after January 2000 with a conditioning regimen consisting of intravenous busulfan, cyclophosphamide (total dose: 200 mg/kg) and rabbit antithymocyte globulin (ATG; total dose:20 mg/kg) was 95.3%. This conditioning regimen was well tolerated, with no case of vaso-occlusive disease and only one death during aplasia (5). The significant improvement was correlated with the use of ATG, which significantly reduced the graft rejection rate from 22.6% to 2.9%, the use of cord blood, which reduced the rate of graft-versus-host disease (GvHD), and earlier implementation of HSCT, before severe organ damage had occurred.

Since this Blood paper, 154 new patients (median age: 8.4

SCT PERIOD	Nov 1988-Dec 2004 <i>Blood Paper 2007</i>	Jan 2005- Dec 2012 <i>in preparation</i>
PATIENTS		
Number	87	154
Phenotype	85 SS, 2 Sb0	151 SS, 1 Sb0, 2 SDPunjab
Sex (F/M)	40F/47M	74F/80M
Median age (range)	8.8y (2.2-22)	8.3y (3.0-28.8)
Age > 15 years	10	24
Transfusions number: median (range)	15 (2-61)	16 (4-108)
Ferritin:median (range) ng/ml	553 (13-3820)	1002 (8-21100)
PREPARATION WITH ATG	69 (79.3%)	154 (100%)
STEM CELL SOURCE		
Bone Marrow	74	130
Cord Blood	11	20
CB+BM	1	4
PBC	1	0
DONOR MISMATCH		
	4	0
OUTCOME		
Deaths	6	2
Rejections/Non-Engraftment	7	1
Transplant Related Mortality	6.9%	1.3%
Disease-Free Survival	86.1%	96%
aGVHD>=2	17 (20%)	31 (20%)
cGVHD	11 (13%)	10 (6.5%)

Table 1 Related HSCT for SCA in France

Geno-identical standard of care	
INDICATIONS	
stroke	
abnormal TCD	
silent strokes	
recurrent splenic sequestration	
frequent VOC	
ACS >=2	
basal anemia < 7g/dl	
nephropathy	
TRV > 2.5m/s	
hip osteonecroses	
erythroid allo-immunization	
very rare erythroid group such as U-	
CELL SOURCE	
Bone Marrow or Cord Blood	Peripheral Blood Cells
CONDITIONING REGIMEN	
Children and young Adults	Adults with organ impair
myeloablative CR	non myelo-ablative CR
BU-CY + ATG	TBI, Campath, Sirolimus
	(or other experimental regimens)
GVHD PROPHYLAXIS	
CSA-MTX for BMT	Sirolimus
CSA alone for CBT	(or other experimental regimens)
RESULTS	
n=200	n=23
97% survival	100%
96% DFS	87% DFS

Table 2 Indications and Results of geno-identical HSCT for SCA

years, range: 2.6-28.8 years, 24 patients older than 15) received a genoidentical HSCT following the same conditioning (Table 1). Two deaths occurred (one at 5m post-transplant related to a adenoviral meningoencephalitis and one at 12m post-transplant from a obliterative bronchiolitis GHVD-related. Only 1 non-engraftment was observed following a CBT and no secondary rejection. AGVHD was observed in 20% of them and cGVHD in 6.5% and was responsible for one death. Survival was 96.7% (95% CI: 92-100%) and disease-free survival 96% (95% CI: 91-100%) at 3 years post-transplant and confirm now that myeloablative geno-identical HSCT can cure at least 95% of SCA children and young adults. These results show that HSCT does not expose children to a higher risk of death than SCA itself (1,2) , while offering radically improved quality of life. The risk of GvHD was significantly reduced when using cord blood for transplantation, which should be encouraged whenever possible.

The principal long-term deleterious effect of transplantation was the risk of infertility, indicating that cryopreservation of ovaries and testis should be recommended. All boys developed normal spontaneous puberty after transplantation. Most of the girls required oestrogen and progesterone treatment to induce puberty, although girls undergoing HSCT at a younger age are more likely to develop spontaneous puberty (7). Pregnancies were spontaneously obtained in 3 women transplanted more than 10 years ago. Following ovarian fragments reimplantation, 2 normal births (18) and one pubertal induction (19) were obtained.

Despite preventive measures such as anticonvulsant prophylaxis, strict control of hypertension, swift magnesium replacement, and an increase in the red blood cell and platelet

transfusion thresholds to 9 g/dL and 50,000/mm³, respectively, seizures and posterior leukoencephalopathy, albeit reversible, remained a particularly frequent adverse effect of cyclosporin and steroid therapy (5). Replacing cyclosporine in 2002 by mycophenolate mofetil in case of GVHD requiring steroid therapy resulted in significant reduction of the rate of these complications.

In contrast to the early neurological toxicity observed after HSCT, the outcome of pre-existing cerebrovascular disorders was highly favorable after transplantation (3,5). In particular, in the patients successfully engrafted, no new ischaemic lesions were observed by MRI after transplantation, even in patients with cerebral arteriopathy, showing that the most important risk factor for stroke is SCA itself and not the associated macrovascular disease. Moreover, rapid normalisation of arterial velocities was observed in two patients whose TCD values had remained abnormal despite a 3-year transfusion program, suggesting that HSCT is more effective than transfusion for cerebrovascular disorders. This has justified to propose in France, an early HSCT in patients with an history of abnormal TCD even in those having normalized velocities: a ongoing trial compares the outcome of cerebral vasculopathy on TP vs following HSCT (ClinicalTrials.gov number: NCT 01340404)

As HSCT is not an urgent indication in SCD as is the case in malignant diseases, the chances of having an identical donor will increase during the infancy of the sick SCD child if the providers discuss HSCT early, and propose prenatal or preimplantary diagnosis and sibling cord blood cryopreservation when parents are expecting another child. For example, in the Créteil newborn cohort, 30% of patients had a HSCT indication and a geno-identical donor and have been transplanted before age 18.

Non myeloablative geno-identical HSCT

Contrary to HSCT for haematologic malignancies, the risk of mixed chimerism, rejection and non-engraftment is high in SCA because of the patients' normal immuno competence, highly proliferative bone marrow, and immunisation by multiple transfusions. Several reports have shown that mixed chimerism, even with a minority of donor cells, can have a significant beneficial effect (3,5) if chimerism remains stable; however, first experience with non-myeloablative conditioning showed that chimerism progressively decreases, leading to rejection (20). Since this disappointing result, very encouraging results were obtained in adults by the NIH team (9+abstract ASH 2011) reporting no death, no GVHD and 3 rejections among 23 adult SCA-patients (17-64y old) using unmanipulated PBSC as cell source, alemtuzumab and 3Gy TBI as conditioning and Sirolimus to prevent GVHD. However, donor/recipient pairs with ABO incompatibility were excluded from this trial.

Unrelated HSCT

The use of unrelated cord blood for SCA patients without

related donors would be a logical approach. However, results with matched unrelated CBT are still disappointing with high risk of rejections and GVHD: 50% DFS among 16 patients coming from 3 registries with one lethal GVHD and 16% of cGVHD (8). This experience shows that CB containing > 5x10⁷/kg NC should be considered. The last trial using RIC conditioning was prematurely closed (11) because the high rate of rejection (5/8 autologous reconstitution). Cord blood banking must therefore be encouraged in this setting to increase the possibility of finding a well-matched unrelated donor, which is currently very low. In our SCD-center in which the majority of SCD-families are coming from central Africa, we have evaluated the chances of having a 10/10 matched unrelated donor in 82 SCA-patients totally HLA-typed: only 1 patient had a high probability to have a donor, 60% had no potential donor and 39% a low probability. Concerning the cord bloods in banking, 78% had a chance to have 4/6 CB.

The SCURT trial using the same conditioning with BM or PBC as cell sources is still ongoing

4. Haplo-identical HSCT

Very interesting results were recently reported in 14 SCA-adults (15-42 years old) using a pioneering HLA-haplo-identical bone marrow transplantation protocol in adults with sickle cell disease (SCD), including non-myeloablative conditioning and post-transplantation high-dose cyclophosphamide (12). The interesting point is that no death and no severe GVHD occurred but DFS was only 50% because 7/14 rejected the graft. Despite this huge rejection rate, this experience is interesting because nearly all patients have a related HLA-haplo-identical donor and brings new hope of long-term cure for a large number of patients suffering from severe forms of SCD. A 50% rejection rate can be considered acceptable (21) when it relates to patients with life-threatening SCD complications, a new paradigm in non-myeloablative BMT for non-malignant diseases.

3. Which treatment for which patient ?

As the worldwide experience with transplantation for SCA has expanded, the use of HSCT has transitioned from an experimental intervention reserved for the most severely affected patients to a treatment that is offered to increasingly younger children with early signs of SCA-related morbidity.

Considering the high risk of rejection after non-myeloablative procedures, in order to offer a definitive cure, we consider that only myeloablative transplantations should be considered in children with no organ failure. In order to increase the chance of having HLA-identical donors, sibling cord blood cryopreservation should be systematically offered to families and pre-implantation genetic diagnosis coupled with HLA selection discussed with the parents. Considering the hope of curing 95% of SCA children with geno-identical HSCT, thereby preventing end-organ failure and preserving cognitive functioning that favors the future socio-professional insertion, this therapeutic approach should be discussed early

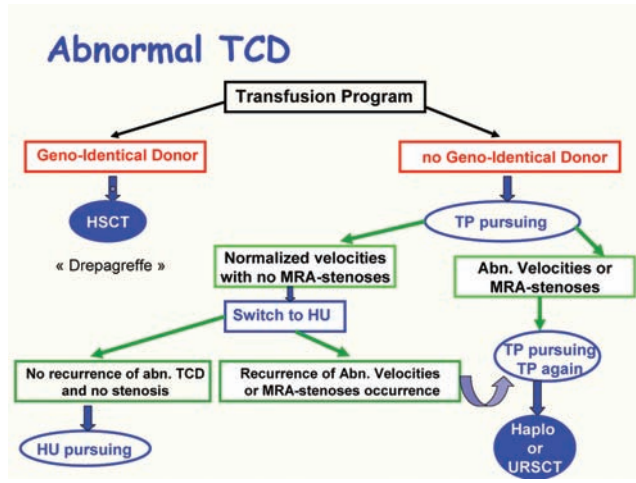


Figure 1 Indication of intensive therapies in SCA-children with abnormal TCD

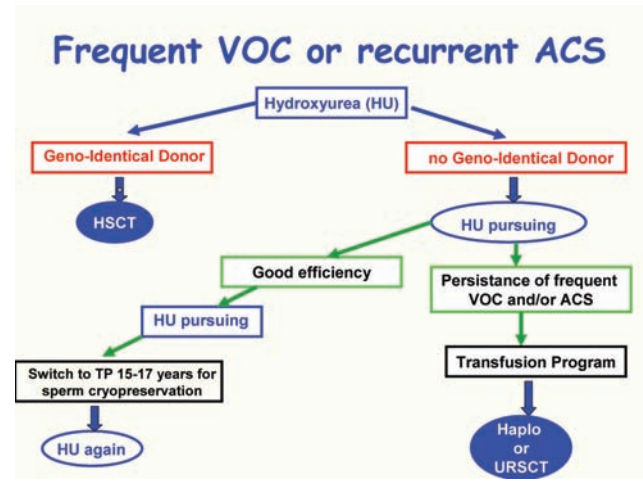


Figure 2 Indication of intensive therapies in SCA-children with frequent vaso-occlusive crises (VOC) or acute chest syndromes (ACS)

with families and regarded as standard of care for children who have a suitable sibling-matched donor and SCA-related disabling complications such as cerebral vasculopathy or frequent vaso-occlusive crises which concern about 70% of SCA-children before age 18.

Figures 1 and 2 show the therapies proposed (HU, TP, HSCT) in the principal complications occurring during infancy: abnormal TCD (Figure 1) and frequent vaso-occlusive crises and/or acute chest syndromes (Figure 2).

Non-myeloablative HSCT should be reserved to patients with organ dysfunctioning and Sirolimus used for GVHD prophylaxis seems really interesting for tolerance inducing.

Haplo-identical and unrelated non-myeloablative HSCT should be performed only in experimental trials and experimented centers in patients having no geno-identical donor and severe complications such as worsening cerebral vasculopathy despite Transfusion Program, allo-immunization, pulmonary hypertension, frequent crises or acute chest syndrome despite hydroxyurea therapy.

References

1. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103: 4023-4027.
2. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood*. 2011; 117(4):1130-1140; quiz 1436
3. Walters MC, Patience M, Leisering W et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 369-376.
4. Vermynen C, Cornu G, Ferster A et al. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: The first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 1-6.
5. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M et al SFGM-TC. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007; 110: 2749-2756.
6. Locatelli F, Rocha V, Reed W et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003; 101: 2137-2143.
7. Bernaudin F, Kuentz M, Socie G. Response: Late effects of myeloablative stem cell transplantation or late effects of sickle cell disease itself?

8. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, et al Eurocord Registry; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; New York Blood Center. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Sep;17(9):1375-82
9. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, Childs RW, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009 Dec10;361(24):2309-17.
10. Kuentz M, Robin M, Dhedin N et al. Is there still a place for myeloablative regimen to transplant young adults with sickle cell disease? *Blood*. 2011 Oct 20;118(16):4491-2; author reply 4492-3.
11. Kamani NR, Walters MC, Carter S, et al Unrelated Donor Cord Blood Transplantation for Children with Severe Sickle Cell Disease: Results of One Cohort from the Phase II Study from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Aug;18(8):1265-72.
12. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, et al HLA-haploidentical bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood*. 2012 Sep 6.
13. Charache S, Terrin ML, Moore RD et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-1322
14. Adams RJ, McKie VC, Hsu L et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *NEJM* 1998; 339: 5-11.
15. Adams RJ, Brambilla D of the STOP 2 investigative team. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 2769-2778.
16. Ware RE, Helms RW; SWITCH Investigators. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH). *Blood*. 2012 Apr 26;119(17):3925-32.
17. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288-294
18. Roux C, Amiot C, Agnani G, Aubard Y, Rohrlisch PS, Piver P. Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Fertil Steril*. 2010 May 1;93(7):2413.e15-9.
19. Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):588. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61781-9. PubMed PMID: 22325664.
20. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ et al. Results of minimally toxic non-myeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and -thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 519-528.
21. Bernaudin F, Kuentz M. Haplo-BMT: cure or back to sickle cell? *Blood*. 2012 Nov 22;120(22):4276-7.

M. Bertolotti*

**responsabile Psiconcologia, SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, AO Città della Salute e della Scienza, Torino. Coordinatore GdL Psicosociale AIEOP. Membro Consiglio Direttivo Nazionale SIPO.*

Il bambino con una malattia cronica che diventa adulto

Accedere alla condizione adulta con una malattia cronica richiede la consapevolezza della propria situazione clinica, la capacità di prendersi cura di sé e la disponibilità a ricercare e/o ricevere aiuto.

Nelle malattie croniche dell'infanzia, il percorso di cura si intreccia col percorso di crescita e può ostacolarlo o sostenerlo anche in rapporto alla qualità delle relazioni terapeutiche esistenti. Il coinvolgimento precoce del bambino nel processo comunicativo gli consente di diventarne gradualmente (progredendo verso l'adolescenza) l'interlocutore privilegiato, per essere accompagnato ad assumersi, da adulto, la responsabilità delle proprie necessità di salute.

In una patologia, come la SCD, diagnosticata in genere nei primi anni di vita, una comprensione adeguata delle caratteristiche e dell'andamento della malattia, delle possibilità di prevenzione delle crisi dolorose e delle complicanze, favorisce l'alleanza terapeutica con l'équipe curante.

Occorre stabilire una relazione terapeutica individualizzata, da un lato naturalmente favorita dalla variabilità dell'andamento clinico, che impone al

medico la personalizzazione del programma di follow up e di terapia, dall'altro disturbata (o complicata) da aspetti psico-sociali connessi alla migrazione: difficoltà linguistiche, condizioni di vita svantaggiate, atteggiamenti culturali. In rapporto a questi ultimi fattori, in molti casi la presa in carico, per essere efficace ai fini della crescita psicofisica, deve contemplare il coinvolgimento di un'équipe multidisciplinare nel Centro e di una rete territoriale di sostegno nell'ambiente di vita.

A livello della progressiva costruzione dell'identità personale e della progettualità si possono osservare interferenze importanti già nell'infanzia, con intensificazione in adolescenza: infatti la SCD sollecita in particolare ansie/angosce di fragilità e di incertezza, accanto a sentimenti di diversità e di esclusione. L'emergenza di questi vissuti si ripropone ciclicamente sia in rapporto all'andamento clinico sia in rapporto ai passaggi evolutivi. La disponibilità di un intervento psicologico di esplorazione e di sostegno presso il Centro di Cura contribuisce alla rielaborazione più integrata dell'immagine di sé e sostiene il percorso di crescita.

XXXVIII Congresso Nazionale AIEOP

Roma, 9-11 giugno 2013

Relazioni Sessioni Parallele Infermieristiche

L. Callegaro

*IRCCS Ospedale San Raffaele
Milano*

Considerazioni etiche, regolatorie e metodologiche sulla ricerca infermieristica in ambito pediatrico

L'intervento inizierà con la discussione su alcuni aspetti filosofici legati alla ricerca. Si analizzeranno brevemente le differenze tra pratica assistenziale e ricerca, quali sono le condizioni fondamentali di uno studio scientifico ed infine quali sono gli aspetti caratteristici della ricerca in ambito pediatrico.

Dopo aver esposto alcune tra le più importanti definizioni determinate dalle normative vigenti, saranno affrontati alcuni aspetti etici, in particolare i principi ICH GCP applicabili alla ricerca

infermieristica e alcuni argomenti specifici pediatrici. Dopo aver brevemente descritto il percorso regolatorio e applicativo saranno affrontati i principali argomenti metodologici applicabili alla ricerca infermieristica quali: determinazione di obiettivi, end-points e criteri di valutazione; quali fattori considerare per un disegno di studio ed infine quali sono gli aspetti organizzativi minimi per la gestione di un protocollo di ricerca.

C. Soliman

Ospedale San Raffaele, Milano

Esempio di analisi metodologica di uno studio di ricerca infermieristica

Secondo Dickoff e James (1968) la teoria nasce dalla pratica, viene perfezionata dalla ricerca e utilizzata per migliorare la pratica. Qualora venisse a mancare quest'ultimo passaggio, la ricerca costituirebbe un vero e proprio spreco di energie da parte della disciplina e la teoria non sarebbe altro che un'inutile speculazione o un'opinione personale. L'utilizzo della ricerca è stato definito come un metodo per attuare nella pratica clinica innovazioni valide e basate sulla ricerca, per valutare i risultati e per condividere la conoscenza attraverso la divulgazione dei risultati. La ricerca può essere usata in molti modi, più o meno formali, che vanno dal drastico cambiamento dei protocolli all'alterazione meno rilevante dei processi e delle interazioni assistenziali. Ciò che importa è che la nuova conoscenza, il prodotto della ricerca, sia o debba sempre fungere da stimolo per i comportamenti o le riflessioni professionali. Utilizzando la ricerca gli infermieri si impegnano a valutare ed a migliorare continuamente la qualità dell'assistenza fornita ai pazienti.

Al fine di saper leggere gli articoli di ricerca è necessario conoscere come essi sono organizzati ed impostati. Le riviste pubblicano al proprio interno delle guide per la stesura dei manoscritti e per la loro presentazione, dalle quali è possibile ricavare un'idea del formato richiesto (norme redazionali). Di seguito è illustrato un breve riassunto di ciascuna fase del processo di ricerca e del modo in cui può comparire all'interno di un articolo.

Riassunto/Abstract

L'abstract consiste in un breve ed esauriente riassunto dello studio. Situato all'inizio dell'articolo esso ha la funzione di indirizzare l'attenzione del lettore verso i punti principali del lavoro.

Un buon riassunto deve essere accurato, indipendente, conciso privo di connotazione valutativa coerente e leggibile (American Psychological Association, 1983). La lunghezza può variare da 50 a 250 parole circa.

Identificazione del problema della ricerca

All'inizio dell'articolo, in una sezione che può essere o meno qualificata come "Introduzione", il ricercatore fornisce un quadro dell'area oggetto della ricerca. Questa operazione consiste nella presentazione del cosiddetto problema di ricerca, denominato anche definizione del problema, che consiste nella domanda che verrà posta durante lo studio. Un ricercatore dedica molto tempo alla trasformazione dell'idea in un problema verificabile; i problemi o argomenti della ricerca vengono estrapolati dall'esperienza pratica, dalla valutazione critica della letteratura scientifica o nascono dall'interesse verso teorie non verificate.

Definizione dello scopo

Lo scopo di uno studio può essere definito alla fine dell'introduzione o alla fine della revisione della letteratura o nella sezione della struttura concettuale. Queste componenti del processo di ricerca possono essere o meno denominate come tali. Lo scopo del progetto di ricerca è duplice: da un lato, aiutare a trovare la soluzione ai quesiti; dall'altro a mantenere il controllo. La progettazione, affiancata dai metodi e dalle procedure rappresenta il meccanismo che può portare alla soluzione dei quesiti; per controllo si intendono invece tutte le misure che vengono adottate dal ricercatore per preservare l'uniformità tra le condizioni dell'indagine.

Revisione della letteratura e struttura teorica

Gli autori di studi e articoli presentano la revisione bibliografica e la struttura teorica in modi diversi; in numerosi casi esse compaiono fuse in un unico corpo. La sezione può avere un titolo in cui sono inclusi i concetti principali analizzati essa può essere intitolata “Revisione bibliografica”, “Struttura teorica” o addirittura non avere alcuna intestazione. La revisione della letteratura viene tradizionalmente considerata come un’analisi sistematica e critica della letteratura accademica più autorevole pubblicata, relativa ad un determinato argomento. La struttura teorica rappresenta il contesto all’interno del quale viene analizzato il problema, essa rappresenta cioè la base teorica per lo sviluppo delle ipotesi.

Ipotesi/Quesito della ricerca

Anche l’ipotesi può essere presentata in maniera differente: specificata sotto il titolo “ipotesi” oppure sottointesa. L’ipotesi tenta di rispondere alla domanda posta dal problema di ricerca. Le ipotesi possono essere considerate come impressioni, deduzioni o previsioni intelligenti che aiutano il ricercatore a trovare la soluzione o la risposta ai quesiti della ricerca.

Progetto della ricerca/Disegno della ricerca

Il progetto della ricerca può essere incluso nell’abstract, all’interno della presentazione dello scopo, nell’introduzione della sezione dedicata alle procedure o metodi o non essere specificato del tutto. Il disegno di ricerca ha la funzione di fornire una struttura schematica all’interno della quale poter rispondere ai quesiti specifici dello studio. E’ necessario identificare il tipo di approccio adattato, poiché i criteri di critica variano a seconda che esso sia qualitativo o quantitativo.

Campionamento

La popolazione da cui è tratto il campione viene analizzata nella sottosezione dedicata alla popolazione o campione inclusa nella sezione “Metodo” o “Metodologia”. Il ricercatore è chiamato ad identificare le caratteristiche della popolazione, ossia quei fattori che costituiscono la base dei criteri di scelta utilizzati per selezionare il campione tra tutte le unità possibili, siano esse persone, oggetti o eventi.

Strumenti: affidabilità e validità

L’analisi relativa ai metodi utilizzati per misurare le variabili di uno studio viene generalmente effettuata in una sottosezione denominata “Strumenti” o “Materiali” inclusa all’interno della sezione “Metodo”. Il ricercatore di solito descrive i materiali utilizzati attraverso l’analisi della loro affidabilità (si riferisce all’errore casuale) e validità (si riferisce all’errore sistematico).

Procedure e metodi per la raccolta dati

Il procedimento utilizzato per raccogliere i dati o la descrizione dettagliata del modo in cui il ricercatore ha utilizzato gli strumenti sono generalmente inclusi nella sezione “Procedimento”. Per dati obiettivi si intendono quei dati non influenzati dalla persona incaricata di raccogliarli, mentre per dati sistematici si intendono quei dati raccolti in maniera uniforme da ciascun operatore coinvolto nella procedura. I metodi di raccolta dati possono essere suddivisi in linea generale nelle seguenti cinque tipologie: fisiologici, d’osservazione, interviste, questionari e documenti o dati disponibili.

Analisi dei dati

Il procedimento di analisi dei dati, ossia i test statistici utilizzati negli studi quantitativi ed i risultati dei test descrittivi e/o deduttivi applicati, è presentato nella sezione intitolata “Risultati” o “Conclusioni”. Per quanto negli studi qualitativi non vengano utilizzati test statistici, i procedimenti utilizzati per analizzare i temi, i concetti e/o i dati sono normalmente descritti nella sezione “Metodo” o “Raccolta dei dati” e riportati nella sezione intitolata “Risultati” o “Conclusioni”.

Risultati/Discussione

Rappresenta l’ultima sezione di uno studio di ricerca, in tale sezione il ricercatore unisce le diverse sezioni dello studio e dà a quest’ultimo un’immagine unitaria. Spesso i ricercatori riportano i risultati e la discussione in due sezioni separate, ma anche in questo caso entrambe le soluzioni sono altrettanto valide.

I risultati nuovi o inattesi sono normalmente descritti nella sezione “Discussione”. I risultati trattano di ciò che lo studio ha messo in luce e degli esiti statistici, mentre la parte riguardante la discussione presenta l’interpretazione dei risultati.

Raccomandazioni e implicazioni

In taluni casi le implicazioni (basate sui risultati) per la pratica e la formazione, nonché le raccomandazioni per gli studi futuri vengono affrontate separatamente; in altri esse vengono riportate nella sezione “Discussione”.

Bibliografia

Riportata alla fine di ogni articolo, essa include tutti i riferimenti bibliografici effettuati nel corso del lavoro. Scopo principale di questa sezione è quello di sostenere il materiale presentato identificandone le fonti in modo tale da agevolare il lettore nel processo di reperimento (APA, 1983).

Comunicazione dei risultati

La comunicazione dei risultati di uno studio può avvenire

attraverso un articolo, un poster di ricerca o la presentazione orale del lavoro. Sono tutti metodi validi per la trasmissione dei dati e strumenti che consentono agli infermieri di fornire un'assistenza di alta qualità basata sui risultati della ricerca. A mano a mano che si svilupperanno le capacità di riflessione e di lettura critica utilizzando le

strategie presentate, i processi di ricerca diventeranno più familiari; la capacità di leggere e di criticare gli articoli di ricerca migliorerà gradualmente, consentendo al lettore di divenire un utente informato della ricerca infermieristica e di altre discipline scientifiche.

E. Tiozzo

Immacolata Dall'Oglio, Orsola Gawronski

Attività di ricerca infermieristica e delle professioni sanitarie

Secondo quanto indicato dall'ICN (International Council of Nursing) del 2001 "La ricerca Infermieristica e tecnica ha l'obiettivo di sviluppare le conoscenze nell'assistenza alla persona sana e ammalata: è volta alla comprensione dei meccanismi genetici, fisiologici, sociali comportamentali ed ambientali che influiscono sulla capacità della persona e della famiglia di mantenere e migliorare una funzionalità ottimale e ridurre gli effetti negativi di malattia".

Per promuovere e sostenere lo sviluppo della ricerca infermieristica, dal 2009, presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), ha iniziato la sua attività la Struttura per lo Sviluppo Professionale Infermieristico e Tecnico, la Formazione continua e la ricerca Infermieristica.

Il primo mandato assunto era quello di creare un cambiamento culturale negli infermieri e nel personale tecnico, orientato all'eccellenza nella pratica assistenziale, garantito dall'educazione e formazione continua dei professionisti infermieri e tecnici, lo sviluppo e crescita professionale degli stessi e l'implementazione della ricerca infermieristica per contribuire a quello che è il mandato in un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico orientato all'eccellenza e alla traslationalità della ricerca stessa."

Per rispondere a tale mandato nel 2009 è stato avviato un percorso con la creazione di un primo "gruppo ricerca" composto da infermieri e tecnici rappresentanti dei diversi dipartimenti dell'ospedale, indicati da rispettivi Coordinatori Infermieristici di dipartimento e coordinati dalla SFRI (struttura per lo sviluppo professionale infermieristico e tecnico, la formazione continua e la ricerca).

Il gruppo ricerca delle Professioni Sanitarie

All'interno del gruppo si è fatta attenzione a mantenere almeno un rappresentante per ogni Dipartimento dell'Ospedale.

Per ogni partecipante è stata identificata un'area disciplinare di approfondimento riferita a specificità cliniche, assistenziali e/o metodologiche (per es. oncematologia, gestione degli accessi venosi, dolore, etc.).

L'Assegnazione di riviste scientifiche e Journal Club (accreditati ECM) per infermieri e professioni sanitarie. Una attività che ha permesso da un lato una formazione continua e dall'altra di supportare con la lettura di articoli scientifici i progetti di ricerca in corso o favorire la presentazione di nuovi.

La Formazione specifica interna ed esterna

La Partecipazione attiva a progetti di ricerca, ogni componente del gruppo è stato inserito in un progetto di ricerca utilizzando così il metodo "Learning by doing" imparare (apprendere) le cose facendo e "sporcandosi le mani".

Nel 2010 è stata costituita l'unità di ricerca infermieristica inserita all'interno dell'area di ricerca Modelli Organizzativi Gestionali affidata al Direttore Sanitario.

In questo percorso vi è stata una crescita del gruppo e delle competenze maturate nella ricerca bibliografica, nell'analisi critica della letteratura, nella elaborazione di progetti di ricerca e domande per il Comitato Etico, nell'utilizzo dei diversi software per l'inserimento dei dati, nella realizzazione di ricerche qualitative e quantitative, nella partecipazione e la realizzazione di ricerche internazionali, nella partici-

zione a processi di validazione di una scala per arrivare alla diffusione dei dati alla comunità scientifica attraverso le pubblicazioni.

L'unità di ricerca ha sviluppato in particolare dei filoni di ricerca:

- Sul Dolore nel bambino
- Sulla Family Centered Care
- Sulla specialistica clinica

Formazione, Ricerca e organizzazione

L'attività è stata orientata allo sviluppo e costruzione delle giuste sinergie al fine di unire formazione, ricerca e organizzazione per concretizzare quanto più possibile il mandato dell'ospedale "traslare i risultati della ricerca nella pratica clinica". Alcuni dei progetti realizzati in sinergia esprimono al meglio questo concetto:

- Il progetto per il corretto posizionamento degli accessi venosi periferici (VVP);
- Il progetto per la creazione di un Team di Infermieri esperti in Prevenzione e gestione delle Lesioni da Decubito (LDD)
- Il progetto per l'accompagnamento dei bambini nel Comparto Operatorio da parte dei genitori

Una formazione il più possibile integrata medico – infermiere ed altri professionisti, una formazione "sul campo" orientata allo sviluppo delle competenze clinico-assistenziali, una formazione orientata agli obiettivi definiti, semplici, chiari e raggiungibili condivisa con l'organizzazione e orientata a migliorare le competenze del paziente e la famiglia nella gestione della propria malattia (FCC) Un aspetto fondamentale sul quale si è lavorato è stato quello di cambiare la cultura della formazione attraverso il passaggio da una formazione residenziale ad una formazione sul campo (Bed Site) sottolineata in particolare dall'attivazione, coordinamento e realizzazione degli Audit clinicoorganizzativi.

Un secondo aspetto introdotto nel corso dell'anno è stata la sperimentazione della certificazione delle competenze utilizzato in particolare per i corsi di formazione sul campo che richiedevano una valutazione oggettiva delle competenze pratiche acquisite come ad esempio la formazione svolta un processo che può essere sintetizzato nello schema che segue:



Una formazione orientata quindi ai risultati, cosa deve saper fare il professionista e a come conseguirli dando risposte concrete a quale è il processo formativo migliore, chi sono gli attori intressati e come valutarne l'efficacia. E' per questo che nel 2010 e poi implementato nel 2011 il Piano di Formazione ha visto l'inserimento della formazione sul campo. Da una formazione d'aula ad una formazione sul campo Centrata sul Bambino/famiglia.

Formazione a supporto di progetti aziendali Strategici:

- Accreditemento JCI –corsi PBLSD, PAls, Operatori esterni e volontari ecc.
- progetti di miglioramento della qualità
- Formazione NOD
- Progetti Audit

Relazioni, contatti e collaborazioni

In questi anni sono state consolidati e sviluppati rapporti nazionali ed internazionali:

- la SFRI ha collaborato attivamente con l'Istituto Superiore di Sanità all'organizzazione e conduzione di un corso di "Epidemiologia Clinica" per Infermieri, i cui obiettivi sono stati: accedere, utilizzare e valutare le risorse provenienti dalla letteratura per informare la pratica clinica. Quattro infermieri dell'ospedale hanno potuto partecipare a suddetto corso.
- Mayo Clinic ecc
- Network delle Associazioni Europee di Infermieristica Pediatrica
- con il colleghi della Pediatric Intensive Care Society (PICS) a Liverpool e dell'Alder Hey Children's Foundation Trust per futuri progetti multicentrici di ricerca.

Progetti e potenzialità nel prossimo futuro

- Analizzare, individuare ed aprire nuovi filoni di ricerca per il futuro: per esempio l'assistenza alla fase END OF LIFE Experience per i pazienti e le loro famiglie; Identificare strategie che permettano di ridurre disparità nei problemi di salute; gestire gli effetti di malattie croniche per migliorare la qualità di vita; l'utilizzo di nuove tecnologie avanzate a servizio dei bisogni della persona;
- Affinare le metodologie dei disegni di studio;
- Ampliare le relazioni internazionali;
- Introdurre il ruolo di infermiere ricercatore;
- Condividere i risultati a livello internazionale.

Tutto ciò avendo ben presente ogni giorno che *"the needs of the patient come first"* (Mayo value)

D. Botta

*Infermiera di Ricerca
S.C. Oncoematologia e Centro
Trapianti Ospedale Infantile
Regina Margherita A.O. Città della
Salute e della Scienza Torino*

L'infermiere Pediatrico e la Ricerca Clinica: indagine sui bisogni formativi e sulle competenze attese in Pediatria Oncoematologica

Introduzione

La ricerca clinica è una disciplina in continua evoluzione che coinvolge un vasto numero di professionisti: l'infermiere pediatrico è attivamente coinvolto nel processo di ricerca ai fini di integrare l'evidence based practice all'interno della pratica clinica e di migliorare, di conseguenza, la qualità dell'assistenza, non solo infermieristica.

A seguito del rapporto del National Council of Nursing, anche in Italia la funzione di ricerca viene riconosciuta tra le competenze dell'infermiere pediatrico, legittimata dalla Legge 42/1999, dal codice deontologico, dal profilo professionale, nonché dall'ordinamento didattico¹⁻².

Nel corso degli ultimi vent'anni, la ricerca clinica ha assunto un ruolo sempre più rilevante nella medicina e nel nursing, generando nuove conoscenze nel campo della prevenzione e della cura di numerose malattie, tra le quali le neoplasie³⁻⁴.

Secondo il National Cancer Institute, l'ambito oncologico è, a livello mondiale, uno dei campi in cui si svolgono maggiormente sperimentazioni cliniche. Anche l'Italia rispecchia questa situazione: l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) dimostra, infatti, che il 29.4% dei protocolli di ricerca clinica riguarda l'oncologia con un'elevata prevalenza di studi che sperimentano nuovi farmaci o nuovi approcci terapeutici in ambito clinico, chirurgico o radiologico.

La S.C. Oncoematologia e Centro Trapianti dell'Ospedale Infantile Regina Margherita (O.I.R.M.) di Torino, centro di riferimento della Regione Piemonte per la diagnosi e la cura della patologia tumorale infantile, riconosce alla ricerca clinica un ruolo prioritario. Presso tale struttura sono

infatti attivi circa sessanta protocolli per il trattamento dei tumori infantili, dei quali ventidue rappresentano studi di fase I e II, con farmaci chemioterapici innovativi. Dal 2011 la Pediatria Oncoematologica di Torino è diventata parte dell'ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer), un consorzio europeo che comprende quarantadue centri di oncologia pediatrica di eccellenza, in grado di svolgere studi clinici di fase I e II secondo gli elevati standard internazionali.

Nei Paesi anglosassoni e del Nordamerica il ruolo dell'infermiere di ricerca è chiaro mentre in Italia non appare ancora ben definito. Nonostante il quadro normativo professionale definisca chiaramente conoscenze, abilità e competenze relative la ricerca clinica, la stragrande maggioranza degli infermieri/infermieri pediatrici italiani non è ancora avvezza alla ideazione, pianificazione, conduzione e pubblicazione dei risultati di ricerche⁶.

Alla luce di queste considerazioni nasce l'idea di analizzare i bisogni formativi e le competenze attese del personale infermieristico all'interno della S.C. di Oncoematologia e Centro Trapianti dell'O.I.R.M.

Obiettivo

Indagare l'importanza attribuita a ciascuna attività dell'infermiere pediatrico coinvolto in Sperimentazioni cliniche e la frequenza con la quale essa viene effettuata da parte del personale infermieristico della S.C. di Pediatria Oncoematologica dell'Ospedale infantile Regina Margherita di Torino (O.I.R.M.)

Materiali e metodi

A gennaio 2012 è stato sottoposto a valutazione tutto il personale infermieristico (infermieri, infermieri pediatrici

Tab.1 - Struttura del CTNQ⁵⁻⁶

Area	Topic	Section (n° of item)	Content	Scores
1	Clinical research activities/responsibilities	1 (15)	Protocol Assessment	Frequency Scale: -0 (never, not part of my role) -1 (once or twice) -2 (occasionally, as needed) -3 (repeatedly) -4 (extremely frequently) Importance Scale: -0 (not important) -1 (somewhat important) -2 (important) -3 (moderately important) -4 (very important) - Strongly Agree - Agree - Strongly Disagree - Undecided - Not Applicable
		2 (14)	Protocol Planning	
		3 (13)	Subject Recruitment	
		4 (14)	Informed Consent Process	
		5 (10)	Investigational Product	
		6 (23)	Implementation/Evaluation	
		7 (18)	Data Management	
		8 (10)	Nursing Role Performance	
2	Professional Perception	9 (10)	Nursing Role Perception	
3	Nursing Role Characteristics	10 (11)	Highest degree completed; Years of experience; Certification. Primary work setting;	Not Applicable
4	Organizational Characteristics	11 (8)	Assigned position title; Opportunity for advancement.	Not Applicable

Catania G, Poirè I, Bernardi M, Bono L, Cardinale F, Dozin B. The role of the clinical trial nurse in Italy. *European Journal of Oncology Nursing* 2012; 16: 87-93.

e vigilatrici d'infanzia) appartenente alla S.C. di Oncoematologia e Centro Trapianti dell'O.I.R.M. di Torino (reparti di Oncoematologia degenza, Oncoematologia day-hospital, Oncoematologia Ambulatorio e Centro Trapianti Cellule Staminali Ematopoietiche (C.T.C.S.).

Per condurre l'indagine è stata utilizzata la versione italiana validata⁵ del "Clinical Trial Nurse Questionnaire" (CTNQ) (Tab.1), sviluppato nella sua versione originale da Ehrenberger e Lillington nel 2004; attraverso questo strumento, per ciascuna attività svolta dall'infermiere pediatrico nell'ambito di protocolli di ricerca clinica, è stato possibile rilevare :

la frequenza con cui l'infermiere in oncoematologia effettua attività di ricerca clinica

l'importanza da lui attribuita a ciascuna attività.

Il questionario, nella sua versione italiana, si articola in cinque aree, a loro volta ulteriormente suddivise, per un totale di dodici sezioni e 149 argomenti. Dalla prima all'ottava sezione esso analizza le attività/responsabilità che l'infermiere può svolgere in Oncoematologia Clinica nell'ambito della molteplicità di ruoli che competono all'infermiere di ricerca:

- Valutazione del protocollo
- Sviluppo del protocollo
- Arruolamento dei pazienti
- Consenso informato
- Farmaco sperimentale
- Attuazione e valutazione
- Gestione dei dati
- Comportamento infermieristico

Tali argomenti sono stati valutati attraverso due scale numeriche chiuse di tipo Likert che prevedono di assegnare un valore numerico, da zero a quattro, alle opzioni proposte, in modo da creare una scala di priorità.

Sono state effettuate analisi statistiche per descrivere il

campione calcolando media, valori assoluti e valori percentuali.

Sono stati calcolati il tasso di risposta e la frequenza cumulata; nelle sezioni in cui sono stati rilevati valori simili di frequenza e di importanza, l'eventuale presenza di differenze statisticamente significative ($p < 0.05$) è stata valutata tramite il Chi-square test.

Risultati

La proposta di partecipare allo studio è stata accolta da 39 dei 48 infermieri appartenenti alla S.C. di Pediatria Oncoematologica dell'O.I.R.M di Torino: il tasso di adesione è stato quindi stato pari all'81%.

È stata riscontrata una differenza significativa tra i valori attribuiti alla scala della frequenza e quelli ottenuti con la scala d'importanza: i valori medi per scala di frequenza presentano costantemente un punteggio inferiore a 2 con il valore medio massimo di 1.20 raggiunto nella sezione "attuazione e valutazione"; i valori medi per scala d'importanza, invece, mostrano risultati superiori a 3 con valore medio massimo 3.53 nella sezione "farmaco sperimentale" (tab.2).

Tab.2 - Principali sezioni del CTNQ

Sezioni del protocollo	Scala di frequenza		Scala d'importanza	
	Media	Range	Media	Range
1.Valutazione del protocollo	0.64	0 - 2.2	3.29	2 - 4
2.Sviluppo del protocollo	0.43	0 - 3	3.35	2 - 4
3.Arruolamento dei pazienti	0.79	0 - 3.54	3.31	1.92 - 4
4.Consenso informato	0.94	0 - 3.43	3.5	2 - 4
5.Farmaco sperimentale	1.09	0 - 3.6	3.53	2 - 4
6.Attuazione e valutazione	1.20	0.71 - 3.32	3.29	2 - 4
7.Gestione dei dati	0.32	0 - 2.33	3.09	1.83 - 4
8.Comportamento infermieristico	1.01	0 - 3.1	3.26	2 - 4

Discussione

Sebbene il ruolo dell'infermiere di ricerca si sia sviluppato in Italia solo recentemente, l'elevato tasso di adesione all'indagine proposta dimostra che tutta la popolazione sottoposta a valutazione sia fortemente interessata a questo ambito, consapevole del fatto che l'Evidence Based Nursing/Medicine sia l'elemento fondamentale per conferire autorevolezza e autonomia alla professione e garantisca ai pazienti cure appropriate e sicure.

I risultati evidenziati rispecchiano la realtà italiana⁵⁻⁶: l'intera équipe di professionisti è concorde nel ritenere il proprio ruolo molto importante in ogni fase della sperimentazione, tuttavia il contributo maggiore offerto dagli infermieri pediatrici, nella partecipazione a protocolli di ricerca clinica, si svolge nell'ambito di gestione e sviluppo di attività di tipo clinico e pratico, quali, ad esempio, la presa in carico del paziente nel corso dell'intero disegno di ricerca e la gestione del farmaco sperimentale.

Il fatto che il personale infermieristico della S.C. Oncoematologia e Centro Trapianti dell'O.I.R.M. abbia la percezione di essere impegnato in protocolli di ricerca clinica con una bassa frequenza, nonostante in questa struttura vengano svolte numerose sperimentazioni cliniche e gli infermieri pediatrici che vi operano siano costantemente impegnati nella ricerca, potrebbe essere imputabile ad una scarsa consapevolezza del ruolo dell'infermiere di ricerca nella sperimentazione clinica.

La complessità/intensità dell'assistenza infermieristica fa sì che tante competenze agite nella pratica routinaria coincidano

con le competenze attese nella ricerca clinica, tuttavia, vista la complessità dell'assistenza nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, emerge la necessità di attribuire le molteplici attività ad una figura specifica e dedicata.

La figura dell'infermiere di ricerca risulta quindi essere indispensabile al fine di garantire la sicurezza del paziente e l'adesione al protocollo di sperimentazione clinica.

Conclusioni

Nel corso degli ultimi anni la S.C. Oncologia e Centro Trapianti dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino ha incrementato considerevolmente il numero di sperimentazioni cliniche. In relazione agli standard richiesti dalle GCP e dalle Autorità Regolatorie in materia di ricerca clinica e sulla base dei dati ottenuti da questo studio, tale struttura ha evidenziato la necessità di includere nel proprio gruppo di ricerca un'infermiera pediatrica.

Bibliografia

- Art. 11 – Codice Deontologico. IPASVI 2009 D.M. del 17/1/1997 n°70, articolo I comma 4 Lobiondo Wood G, Haber J. Metodologia della ricerca infermieristica (V ed.). McGraw-Hill Companies, 2004.
- Lancia U. Guida alla ricerca clinica (1 ed.). Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2010
- Catania G, Poirè I, Dozin B, Bernardi M, Boni L. Validating a measure to delineate the clinical trials nursing role in Italy. *Cancer Nursing* 2008; 31 (5): E11-15.
- Catania G, Poirè I, Bernardi M, Bono L, Cardinale F, Dozin B. The role of the clinical trial nurse in Italy. *European Journal of Oncology Nursing* 2012; 16: 87-93.

I. Dall'Oglio¹
M. Pomponi^{**}

¹Struttura per lo Sviluppo
Professionale Infermieristico e
Tecnico, la Formazione continua e
la Ricerca Infermieristica

²Coordinamento Infermieristico
Qualità dell' Assistenza
Direzione Sanitaria- IRCCS
Ospedale Pediatrico Bambino
Gesù

Prevenzione degli eventi avversi legati alla preparazione e somministrazione della terapia

Il processo di preparazione e somministrazione della terapia è un processo complesso, sul quale influiscono componenti organizzative e umane, che vedono coinvolti gli infermiere e tutto il personale sanitario. Le continue interruzioni che si verificano durante il processo possono aumentare il rischio di commettere errori.

E' stato dimostrato come ad ogni interruzione degli infermieri durante la preparazione e somministrazione della terapia, aumenti del 12% il rischio di eseguire in modo non corretto la procedura e del 12,7% il rischio di errore clinico. Inoltre, gli errori clinici sembrerebbero salire al 38,9% quando avvengono almeno 3 interruzioni, rispetto al 25,3% in assenza di interruzioni.

Il Ministero della Salute, nelle Raccomandazioni in merito agli errori farmacologici del 2008, ha indicato la fase di preparazione della terapia, la più a rischio dopo la prescrizione e ha anche individuato tra le azioni preventive, la riduzione delle frequenti interruzioni.

Presso l'Ospedale Bambino Gesù è da poco terminata, l'implementazione su tutte le Unità Operative di degenza, di un progetto per ridurre il rischio di errore dovuto alle interruzioni durante la preparazione e somministrazione dei farmaci da parte degli infermieri. Il progetto ha previsto l'adozione di alcuni interventi che mirano a prevenire o comunque contenere le frequenti interruzioni, permettendo così agli infermieri di somministrare la terapia nella massima concentrazione.

Gli interventi prevedono: un segnale colorato che indossano gli infermieri durante la preparazione e somministrazione della terapia, un analogo cartello

da collocare nella zona di preparazione della terapia, nonché una striscia colorata sul pavimento antistante quest'area o l'apposito locale, al fine di indicare un'area protetta da non superare.

Inoltre è stata prevista l'informazione sistematica alle famiglie e ai bambini più grandi a riguardo.

Il progetto è stato presentato in numerosi incontri sul campo nelle diverse unità operative coinvolte ed è stato anticipato da una fase sperimentale nel Dipartimento di Medicina Pediatrica.

Per confermare anche nel contesto pediatrico, quanto emerge dalla letteratura in merito all'efficacia di simili sistemi di Alert, nonché monitorare i possibili risultati del cambiamento, sono state condotte numerose osservazioni sistematiche del processo di preparazione e somministrazione della terapia nelle UU.OO. coinvolte. Da queste risulterebbe che le cause principali di interruzione riguardano: gli altri infermieri (14,5%), le conversazioni tra colleghi (12,8%), i suoni di campanelli e monitor (14,3%) e le interruzioni causate dai medici (7,4%). Partendo da questo dato è stato possibile indirizzare l'intervento di cambiamento in modo più mirato sul tema della consapevolezza dei comportamenti disturbanti un processo così delicato.

Bibliografia

- Westbrook, J.I. et al. Association of Interruptions with an Increased Risk and Severity of Medication Administration Errors. Arch Internal Med 2010; 170 (8): 683-690
- Anthony, K. et al. No interruption please: impact of a No Interruption Zone on medication safety in intensive care units. Crit Care Nurs 2010; 30(3)
- Relihan, E et al. The impact of a set of interventions to reduce interruptions and distractions to nurses during medication administration. Qual Saf Health Care 2010; 19 (5)

C. Ricciardi

Ente

Incident reporting: la cultura dell'apprendimento dall'errore

Gli ultimi anni sono stati, per il panorama infermieristico, ricchi di cambiamenti che hanno mutato l'immagine e radicalmente innovato la responsabilità dei professionisti infermieri nei confronti del cittadino e della collettività.

La richiesta di prestazioni assistenziali di qualità e personalizzate è sempre più in aumento; si accresce pertanto anche il livello di competenza e responsabilità dell'infermiere nei confronti della persona assistita; i tempi esigono professionisti preparati, capaci di confrontarsi in équipe multidisciplinari e che sappiano dare garanzie sulle proprie azioni, in quanto consapevoli delle conseguenze che possono derivare dalle loro decisioni e dal modo di condurre gli interventi.

L'art. 29 del Codice Deontologico dell'infermiere (10/01/2009), così recita: L'infermiere promuove le migliori condizioni possibili di sicurezza dell'assistito e dei familiari, concorrendo allo sviluppo della cultura dell'imparare dall'errore e partecipando alle iniziative per la gestione del rischio clinico.

L'art. 14 del Codice di Deontologia Medica 16-12-2006, recita quanto segue:

Il Medico opera al fine di garantire le più idonee condizioni di sicurezza del paziente e contribuire all'adeguamento dell'organizzazione sanitaria, alla prevenzione e gestione del rischio clinico anche attraverso la rilevazione, segnalazione e valutazione degli errori al fine di miglioramento della qualità delle cure. Il medico a tal fine deve utilizzare tutti gli strumenti disponibili per comprendere le cause di un evento avverso e mettere in atto i comportamenti necessari per evitarne la ripetizione; tali strumenti costituiscono esclusiva riflessione tecnico professionale, riservata, volta alla identificazione dei rischi, alla correzione delle procedure ed alla

modifica dei comportamenti.

Ma che cos'è l'errore?

Il Ministero della salute, definisce l'errore come *"fallimento nella pianificazione e/o nella esecuzione di una sequenza di azioni, che determina il mancato raggiungimento, non attribuibile al caso, dell'obiettivo desiderato"*. Il rischio di errore è per definizione: associato ad ogni attività umana e non eliminabile. Se non possiamo eliminarlo... cerchiamo di conoscerlo il più possibile per difenderci dai suoi potenziali effetti dannosi. Che cosa s'intende per "danno"?

Alterazione, temporanea o permanente, di una parte del corpo o di una funzione fisica o psichica (compresa la percezione del dolore).

Che cosa s'intende per "evento" (*incident*)?

Accadimento che ha dato o aveva la potenzialità di dare origine ad un danno non intenzionale e/o non necessario nei riguardi di un paziente.

L'evento avverso (*Adverse event*) è un evento inatteso correlato al processo assistenziale e che comporta un danno al paziente, non intenzionale e indesiderabile.

Gli eventi avversi possono essere prevenibili o non prevenibili. Un evento avverso attribuibile ad errore è "un evento avverso prevenibile"

L'evento evitato (*near miss* o *close call*): errore che ha la potenzialità di causare un evento avverso che non si verifica per caso fortuito o perché intercettato o perché non ha conseguenze avverse per il paziente l'evento sentinella (*Sentinel event*).

Evento avverso di particolare gravità, potenzialmente indicativo di un serio malfunzionamento del sistema, che può comportare morte o grave danno al paziente e che determina una perdita di fiducia dei cittadini nei confronti del

servizio sanitario. Per la loro gravità, è sufficiente che si verifichi una sola volta perché da parte dell'organizzazione si renda opportuna apportare dei correttivi.

Il Governo clinico (Clinical governance) è il Sistema attraverso il quale le organizzazioni sanitarie si rendono responsabili del miglioramento continuo della qualità dei loro servizi e garantiscono elevati standard assistenziali creando le condizioni ottimali nelle quali viene favorita l'eccellenza clinica.

Il rischio (Risk)

Condizione o evento potenziale, intrinseco o estrinseco al processo, che può modificare l'esito atteso del processo. Con "rischio clinico" si definisce la possibilità che un paziente subisca un "danno o disagio involontario, imputabile, alle cure sanitarie, che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte. Quando si affronta il tema del rischio clinico è necessario soffermarsi a definire l'errore e i possibili danni che ne possono derivare per il paziente.

L'errore può causare un evento avverso, cioè un evento indesiderabile che comporta un danno al paziente non dovuto alle sue condizioni cliniche, ma correlato al processo assistenziale. L'evento avverso è, quindi, per sua natura, indesiderabile, non intenzionale, dannoso per il paziente; l'evento avverso derivato da errore è definito "prevenibile". Ai fini della identificazione delle misure di prevenzione da attuare, grande importanza riveste non solo l'analisi degli eventi avversi, ma anche quella dei quasi eventi o near miss...

La maggior parte degli errori in organizzazioni complesse (quali sono quelle sanitarie), sono generate dall'interazione tra le diverse componenti del sistema: umana, tecnologica ed organizzativa. Lo psicologo J.Reason è riuscito a spiegare ed illustrare efficacemente il problema degli errori nei sistemi complessi; il suo modello, soprannominato del "formaggio svizzero" è utile per la comprensione delle complessità e disomogeneità intrinseche al sistema.

In ambito sanitario sono molteplici i fattori che concorrono a definire il "grado di rischiosità" del sistema che, possono essere causati dagli operatori o essere legati all'organizzazione del lavoro.

Nei sistemi complessi che richiedono elevato controllo dei rischi è stata storicamente costruita una "cultura del rischio e dei sistemi di prevenzione". In questi sistemi l'errore è contemplato come evento possibile e, pertanto, i processi e i pos-

sibili modi di errore sono sistematicamente oggetto di analisi e verifica. La cultura del biasimo, della colpevolizzazione, ha impedito fino ad oggi di affrontare il problema degli eventi avversi "prevenibili" in ambito sanitario con la necessaria trasparenza culturale.

Reason ha evidenziato le molteplici caratteristiche della cultura della sicurezza in:

competenza, equità, considerazioni delle segnalazioni come un dato positivo e flessibilità di responsabilità di azioni correttive attribuite a chi lavora sul campo.

La promozione della cultura della sicurezza non è solo una dichiarazione di intenti, ma deve prevedere una strategia sistematica di comunicazione e formazione che richiede una preliminare indagine per conoscere le condizioni di partenza e quindi agire sugli specifici aspetti di miglioramento, perché le persone possono sbagliare nonostante le migliori intenzioni, competenze e la buona volontà.

In campo Oncoematologico, ben sappiamo che gli errori in corso di Chemioterapia determinano danni molto gravi anche alle dosi approvate, è necessario, quindi, avere a disposizione indicazioni condivise ed uniformi su tutto il territorio nazionale, mirate alla prevenzione di tali errori. Un'informazione corretta e completa rappresenta lo strumento cardine di un'alleanza terapeutica strategica al fine di garantire la qualità e la sicurezza delle cure. Nasce pertanto, la necessità di porre il focus sul contesto organizzativo e culturale anziché sulla performance individuale, di ridisegnare i sistemi e di imparare dagli errori e promuovere una cultura di apprendimento e comunicazione.

Bibliografie

- Sicurezza dei pazienti e gestione del rischio clinico: Manuale per la formazione degli operatori sanitari (DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA UFFICIO III)
- Reason J. Managing the risks of organizational accidents. England: Ashgate Publishing; 1997
- Giuliani N., Strumenti per l'individuazione del rischio clinico: i sistemi di "self reporting". atti PFA Incident reporting: segnalazione degli eventi avversi e sentinella 06 giugno 2012 IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"
- Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici. Racn. 14. ottobre 2012 DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA UFFICIO III EX DGPROGS)

G. Ciliento

*Coordinatore Infermieristico
Ospedale Pediatrico Bambino
Gesù, Roma*

Presentazione del Comitato per il Controllo delle Infezioni Ospedaliere

L'attività di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza (ICA), deve essere intesa come un intervento multidisciplinare in cui più professionisti con le proprie specifiche competenze e responsabilità concorrono per un obiettivo comune: "promuovere la sicurezza e la qualità delle cure erogate prevenendo le infezioni correlate all'assistenza ICA".

Tutti i paesi che hanno avviato programmi di controllo delle ICA, hanno individuato come soluzione organizzativa capace di assicurare omogeneità e qualità d'interventi, la creazione di un Comitato multidisciplinare a livello ospedaliero.

È ovvio che l'assetto organizzativo del Comitato possa variare in relazione alla struttura dell'ospedale, nonché al livello di qualificazione e complessità dello stesso ed al livello di partecipazione e responsabilizzazione dei componenti del Comitato.

Uno dei problemi più comuni nell'attivazione dei programmi di controllo delle IO è la definizione delle diverse e successive fasi d'attuazione. Si ritiene utile riportare una sintesi delle raccomandazioni fatte a questo proposito dalla Joint Commission for the Accreditation of Hospitals.

Il fiorente dibattito intorno all'organizzazione e ai volumi di attività delle strutture ospedaliere del SSN ed il crescente interesse al problema delle ICA ha spinto, numerose istituzioni, gruppi di ricercatori e operatori a studiare e, successivamente, ad attivare tra le modalità efficaci di prevenzione e controllo, l'esame degli assetti organizzativi.

Il Comitato per il Controllo delle Infezioni Ospedaliere (CIO) è considerato una "struttura organizzativa" tecnico-consultivo rappresentativo delle diverse aree funzionali ospedaliere, con

proprie responsabilità, procedure e risorse messe in atto per il controllo e la sorveglianza delle ICA a livello aziendale.

L'apposito Comitato costituito, in staff alla Direzione Sanitaria Aziendale, all'interno delle aziende sanitarie ed ospedaliere, è il propulsore delle politiche di sorveglianza e controllo delle IO, promosse dall'azienda stessa.

IL CIO opera in accordo con il nucleo di valutazione aziendale, il nucleo di valutazione della Qualità ed il Risk Manager.

Il comitato è, di fatto, un organo di consulenza del direttore sanitario che conserva funzioni di coordinamento e controllo del CIO, essendo responsabile dello sviluppo di aree progettuali aziendali come " il programma di prevenzione e controllo delle infezioni ospedaliere".

L'attività del CIO inoltre, nel suo complesso, è parte integrante dell'igiene ospedaliera stessa, per il suo interesse nella patogenesi delle ICA, e la sua conoscenza degli interventi e dei settori a rischio.

Il CIO è l'organo multidisciplinare di coordinamento per la pianificazione di efficaci strategie e interventi atti a ridurre le ICA, con la responsabilità di:

- definire le linee di intervento per contrastare le infezioni ospedaliere; predisporre i piani annuali di intervento a livello aziendale;
- verificare l'attuazione dei programmi di sorveglianza e controllo e la loro efficacia;
- valutare i metodi e l'operatività in atto per il controllo delle infezioni professionali del personale dell'Azienda Ospedaliera;
- redigere relazione annuale da trasmettere al Direttore Generale nella quale si riporta la sintesi delle attività svolte, i risultati raggiunti e

le risorse impegnate.

- Designare, dopo approvazione del Direttore Sanitario, i membri del comitato, professionisti del settore medico ed infermieristico, con comprovata esperienza nell'ambito delle ICA, ed esperti dell'area tecnico-patrimoniale e logistica-alberghiera.

Il Comitato ha solo compiti d'indirizzo e sorveglianza, non deve ad es. occuparsi della definizione di protocolli assistenziali o della messa a punto di protocolli operativi. Questi compiti competono al Gruppo Operativo (GO) che li deve assolvere su mandato e rispondendone al Comitato.

Il GO, oltre ad essere strumento propositivo del Comitato, è anche organo esecutivo, poiché è sua funzione primaria e istituzionale mettere in atto i progetti pianificati e approvati dal CIO stesso, quali:

- monitoraggio delle ICA
- indagini epidemiologiche dei cluster epidemici/epidemie di infezioni studi d'incidenza e prevalenza,
- elaborazione e stesura di protocolli e procedure per la prevenzione delle ICA
- informazione e formazione per il personale, pazienti e

familiari

- valutazioni della corretta adesione delle procedure e protocolli emessi dal CIO
- gestione di eventi epidemici
- collaborazione con i gruppi di lavoro istituiti ad hoc dal CIO
- attività di consulenza per le unità operative e servizi nell'ambito della prevenzione delle ICA.

Riferimenti

- Ministero della Salute, CCM. Progetto "Prevenzione e controllo delle infezioni nelle organizzazioni sanitarie e socio-sanitarie – INF-OSS" Compendio delle principali misure per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza. Marzo 2009.
- Joint Commission for Accreditation of Hospitals. Infectio control. In: Accreditation Manual for Hospital
- Sesti E., et Al., manuale di accreditamento dei Comitati per la lotta e la sorveglianza delle infezioni ospedaliere.. Editrice Edicom maggio 2001.
- Core components for infection prevention and control programmes. Report of the second meeting informal network on infection prevention and control in health care. Geneva, World Health Organization, 2009.
- Circolare Ministero della Sanità n. 52/1985. Lotta contro le IO.
- Circolare Ministero della Sanità n. 8/1988. Lotta contro le IO. La Sorveglianza.

V. Confalone

U.O. Oncoematologia, Ospedale
Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Monitoraggio delle infezioni correlate a CVC

Il Comitato Controllo Infezioni Ospedaliere (CCIO) dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) di Roma, nel mese di aprile 2011 ha avviato un'importante attività di controllo delle sepsi CVC correlate estesa a 19 Unità Operative.

Nel trimestre aprile-giugno 2011, l'incidenza totale delle sepsi CVC associate è stata di 8,9 casi per 1.000 giornate CVC (95/10.627). Nel trimestre luglio-settembre 2011, l'incidenza totale è diminuita a 5,6 casi per 1.000 giornate CVC (69/12.310). Dei 69 casi totali di sepsi CVC associate rilevate nel trimestre luglio-settembre 2011, 35 sono stati confermati in laboratorio. Questo dato ci conferma come l'avvio di un'attività di monitoraggio. Nel terzo trimestre del 2011 l'incidenza delle sepsi CVC associate confermate in laboratorio è stata quindi pari a 2,8/1.000 giornate CVC, rispetto a un'incidenza di 3,5 casi/1.000 osservata nel secondo trimestre dello stesso anno. Questi dati sono confrontabili con quanto pubblicato negli USA per le Terapie intensive e le Unità Operative non intensive pediatriche (U.S. National Healthcare Safety Network Report, Data Summary for 2009; Device associated module). Va tuttavia notato che negli USA vi sono Ospedali che hanno raggiunto l'assenza di casi di sepsi CVC associate. Risultati

di questo tipo sono stati ottenuti anche in Scozia.

I pazienti con incidenze più elevate di sepsi CVC associate sono i pazienti oncoematologici e i neonati. Per questo, nel mese di Novembre 2011 è iniziato in OPBG un monitoraggio delle modalità di posizionamento e gestione dei CVC per i pazienti del Dipartimento di Oncoematologia. A gennaio 2012 il monitoraggio verrà avviato anche presso il Dipartimento di Neonatologia.

Nel mese di Maggio 2012 il Servizio di Farmacia dell'OPBG provvede alla richiesta di medicazioni trasparenti con maggiore tollerabilità nei pazienti con cute lesa.

L'attività costante di monitoraggio, unita al perfezionamento delle modalità e dei tempi delle attività di gestione dei CVC, contribuiscono ad un decremento costante del tasso di sepsi CVC correlate.

Le procedure, di competenza strettamente infermieristica, al centro dello studio, sono sostanzialmente due: la medicazione del sito di emergenza del CVC e il cambio delle linee infusionali.

L'infermiere dovrebbe considerare i seguenti fattori quando sceglie e sostituisce la medicazione del dispositivo di accesso venoso

1. Tipo di cerotto
2. Frequenza del cambiamento del

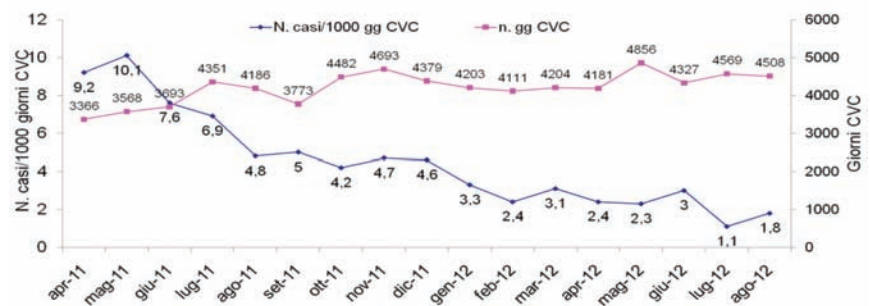


Figura 1. Incidenza delle sepsi CVC associate per mese; aprile 2011- agosto 2012

cerotto di fissaggio;

3. Scelta, tolleranza ed età del paziente;
4. Stato della cute peri-CVC e della ferita.

Il tipo di medicazione usato sul dispositivo vascolare è stato riconosciuto come una delle variabili che interessano i tassi di complicanze associate a questi dispositivi in aggiunta alla sicurezza offerta dalle medicazioni dei dispositivi vascolari (Larwood, 2000). La maggior parte degli studi ne raccomanda l'uso. Tuttavia il tipo delle medicazioni rimane controverso. Le medicazioni possono essere pellicole sterili trasparenti semi-permeabili, colloidali o garze sterili.

Per quanto riguarda la medicazione dell'emergenza CVC il nuovo protocollo, in fase di sperimentazione, prevede l'impiego di due tipologie di medicazioni:

1. Pellicola trasparente e semipermeabile: permette di controllare costantemente il sito di emergenza CVC, migliora la protezione dagli agenti ambientali, conserva la sua efficacia per un periodo di 7 giorni. Contrariamente risulta essere maggiormente "aggressiva" per la cute dei pazienti sottoposti a chemioterapia e/o a trapianto di cellule staminali emopoietiche, specie se in presenza di lesioni (es: Gvhd cutanea). Inoltre tali cerotti hanno un'attività assorbente quasi nulla, per cui non si dimostrano efficaci in caso di gemizio in fase di cicatrizzazione o fuoriuscita siero-ematica in genere.

2. Garzata: attività assorbente maggiore, minore aderenza alla cute, specie se lesa, con conseguente riduzione del trauma cutaneo, nonché della dolorabilità, in fase di rimozione, anche grazie alla possibilità di impiego di liquidi di rimozione efficaci solo per tali cerotti. Le medicazioni in garza sterile sono più appropriate delle trasparenti, quando i punti di inserzione sanguinano o il paziente è diaforetico (CDC, 2002; Hadaway, 2003b; Rosenthal, 2003). Contrariamente, si tratta di medicazioni altamente traspiranti, dunque, espongono il sito di emergenza CVC agli agenti ambientali, non garantendo un'adeguata protezione della ferita per più di 48 ore.

Nell'ambito del controllo delle infezioni CVC-correlate un ruolo fondamentale è svolto, inoltre, da:

- TECNICA ASETTICA;
- LAVAGGIO DELLE MANI;
- TEMPI DI ESECUZIONE;
- IMPIEGO CORRETTO DEI DISINFETTANTI

(Clorexidina gluconato 2% in soluzione alcolica vs Iodopovidone). Risultati migliori ottenuti con l'impiego di clorexidina, mentre resta valida l'indicazione di impiego di iodopovidone nelle prime medicazioni post-posizionamento e nei neonati.

Per quel che concerne i cambi delle linee infusionali, come già descritto dalla linee guida dei CDC di Atlanta nel 2002, e attentamente acquisite dal nostro Centro:

1. Cambiare i set per infusione, non più frequentemente che ad intervalli di 72 ore a meno che non sia sospettata o documentata una infezione associata a catetere.
2. Cambiare le linee usate per somministrare sangue, prodotti del sangue, o emulsioni di lipidi (quelli combinati con aminoacidi e glucosio in una soluzione tre in uno o infusi separatamente) entro 24 ore dall'inizio dell'infusione.
3. Se la soluzione contiene solo destrosio e aminoacidi, il set per la somministrazione non necessita di essere cambiato più frequentemente di ogni 72 ore.
4. Cambiare le linee usate per la somministrazione di Propofol ogni 6 o 12 ore a seconda del suo uso, a seconda delle raccomandazioni del produttore.

In conclusione, in virtù degli ottimi risultati raggiunti, si può affermare che un'attenta e scrupolosa osservanza delle linee guida per la gestione del catetere venoso centrale nel paziente immunocompromesso, unita ad una costante attività di monitoraggio da parte della Direzione Sanitaria durante le singole procedure, rappresentano, senza ombra di dubbio, i fattori determinanti l'importante decremento dell'incidenza delle infezioni CVC-correlate, sempre mantenendo chiaro l'importante ed ambizioso obiettivo per il futuro prossimo: azzerare i casi di sepsi CVC associate.

M. Roberti

Ospedale Bambino Gesù Roma

Isolamento pazienti

La trasmissione delle malattie infettive all'interno dell'ospedale rappresenta un rischio per pazienti e personale. E' quindi importante sviluppare delle strategie di prevenzione sia per le malattie frequenti, sia per quelle più rare.. Le vie di trasmissione delle malattie infettive sono:

- Aerea**
- Droplet**
- Ematica**
- Contatto**

Le strategie o misure da adottare in caso di isolamento variano a seconda della natura dell'infezione e soprattutto delle modalità di trasmissione esse sono le precauzioni standard e le precauzioni aggiuntive.

Le prime vanno adottate per tutti i pazienti; includono l'adozione di misure di barriera e di comportamenti atti a prevenire il rischio di contaminazione e trasmissione di agenti infettivi e comprendono l'igiene delle mani, corretto utilizzo dei guanti, utilizzo mascherina con visiera protettiva o occhiali protettivi, igiene respiratoria, e la decontaminazione del materiale potenzialmente con-

taminato.

L'impiego delle sole precauzioni standard non richiede l'isolamento del paziente.

Le precauzioni aggiuntive sono quelle che vengono adottate sul paziente rispetto la modalità di trasmissione del microorganismo.

La tabella sotto riportata riassume le precauzioni aggiuntive oltre alle precauzioni standard per tipo di precauzione.





Riferimenti

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings

<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>

Ministero della Salute, CCM. Progetto "Prevenzione e controllo delle infezioni nelle organizzazioni sanitarie e socio-sanitarie – INF-OSS" Compendio delle principali misure per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza. Marzo 2009.

American Academy of Pediatrics. Red Book; 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th edition.

SINTETICO	PRECAUZIONI DA ADOPTARE	PRECAUZIONI				
		Lavaggio e disinfezione mani	Guanti	Mascherina di tipo non a filtrare	Contatto di persona a distanza	Isolamento a contatto
	Via aerea			●*		●
	Gocciolare			●**		●
	Contatto	●	●		●	●
	Isolato					●

F. Buzzi
 R. Gironi
 C. Moser
 S. Agazzi
 L. Nunez Paiva
 L. Guillermo Falcon
 V. Matozzo
 C. Soliman
 M. Frittoli
 L. Lorioli
 M. P. Cicalese
 F. Ciceri
 A. Aiuti
 A. Biffi

Ente

La mucosite post-chemioterapia in bambini sottoposti a terapia genica, l'esperienza del San Raffaele di Milano

Introduzione

Dal maggio 2010 ad oggi presso l'Ospedale San Raffaele di Milano, nell'Unità Operativa di Immunematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, sono in corso 2 trials clinici pediatrici di terapia genica per le patologie monogeniche ereditarie Leucodistrofia Metacromatica e Sindrome Wiskott-Aldrich.

I bambini con Leucodistrofia Metacromatica sono sottoposti a regime di condizionamento mieloablativo basato sulla somministrazione di Busulfano 14 mg/kg ev, con un dosaggio adeguato al peso, per un totale di 14 dosi, ogni 6 ore (dal giorno -4 al -1); pertanto una delle complicanze più frequenti legate al regime di condizionamento è rappresentata dalla mucosite.

I pazienti con sindrome di Wiskott-Aldrich sono sottoposti a regime di condizionamento ad intensità ridotta basato sull'utilizzo di Busulfano 8 mg/kg ev (dal giorno -3 al -1), per un totale di 8 dosi somministrate ogni 6 ore, e Fludarabina 60 mg/m² ev in 2 dosi (dal giorno -3 al -2).

In entrambi i trials la dose di Busulfano viene corretta in relazione al dosaggio plasmatico del farmaco misurato sulla prima dose (busulfanemia), ed eventualmente sulla sesta dose.

Il trattamento mieloablativo con busulfano è infatti associato a diversi effetti secondari tra i quali le complicanze orali che si presentano durante e dopo il trattamento, sono comuni, e causano dolore, difficoltà alla deglutizione e alla fonazione; per questi motivi tutta l'equipe è coinvolta nell'educazione della famiglia, nell'attivazione di protocolli specifici e nell'assistenza ai piccoli pazienti e ai loro genitori affinché vengano prevenuti e trattati i diversi gradi di mucosite.¹

La mucosite è causata da una altera-

zione acuta dell'epitelio della cavità orale secondaria alla inibizione della maturazione delle cellule epiteliali in attiva replicazione da parte dei farmaci antitumorali. Questa complicanza che può compromettere significativamente la qualità di vita e la rapidità di guarigione.²

Obiettivo

Descrivere l'esperienza dell'Unità Operativa allo scopo di sottolineare l'importanza delle strategie di prevenzione dell'insorgenza della mucosite e di esplicitare l'efficacia del tempestivo trattamento in caso di comparsa della stessa.

Metodi

Il processo di assistenza infermieristica include le attività di prevenzione, valutazione e cura della mucosite realizzate dall'infermiere. L'infermiere ispeziona quotidianamente il cavo orale, misura il grado di mucosite, secondo le indicazioni della scala WHO, verifica la capacità di deglutizione, di fonazione/pianto (Tabella 1).

Dal momento del riscontro di una sintomatologia ascrivibile a mucosite l'infermiere garantisce la valutazione del grado di dolore del bambino utilizzando le differenti scale in base all'età del paziente (OPS - Objective Pain Scale e CHEOPS - Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale).

La corretta gestione della mucosite prevede due fasi: una fase preventiva, che inizia all'ingresso del paziente nell'Unità Operativa e una fase curativa che si realizza in base al grado di mucosite:

FASE PREVENTIVA:

- Sciacqui con Clorexidina Gluconato soluzione orale e Nistatina 3/4 volte die³

SCALA WHO:

Grado I:
Presenza di infiammazione e arrossamento

Grado II:
Arrossamenti infiammatori, ulcerazioni. Il paziente riesce a inghiottire cibo solido

Grado III:
Ulcerazioni o arrossamenti infiammatori molto diffusi. Il paziente non riesce ad inghiottire cibo solido

Grado IV:
La mucosite orale è così estesa che non è più possibile nutrirsi dalla bocca

DEGLUTIZIONE:

0=Normale, buona deglutizione

1=Limitazione della masticazione

2=Difficoltà o impossibilità a deglutire solidi

3=Impossibilità a deglutire e/o masticare

FONAZIONE/PIANTO:

0=Normale

1=Leggermente cambiata

2=Profonda e rauca

3=Assente

Tab.1, Ministero della salute, Linee guida per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva che devono essere sottoposti a terapia chemio e/o radio, Giugno 2010.

- Età < 3/4 anni: garze imbevute con Clorexidina Gluconato soluzione orale e Nistatina (applicazione sulle gengive, palato e mucosa)
- Età > 3/4 anni: spazzolino a setole morbide o monouso per la pulizia dei denti e delle lingua

Risultati

Presso il nostro Centro vengono metodicamente applicate le indicazioni volte a prevenire l'insorgenza di mucosite a tutti i pazienti trattati con terapia genica; nonostante ciò, alcuni tra questi hanno comunque sviluppato mucosite di grado I/II, con risoluzione della sintomatologia in circa 10 giorni dopo l'attuazione della fase curativa.

In questi pazienti si è riscontrato un grado di dolore moderato secondo le scale OPS/CHEOPS, per questo è stato necessario somministrare terapia antalgica pre-prandiale per garantire la fisiologica assunzione dei pasti.

Tre pazienti affetti da Leucodistrofia Metacromatica hanno sviluppato mucosite di grado II/III con compromissione della deglutizione, dell'alimentazione e della fonazione. La completa risoluzione della sintomatologia è avvenuta in circa 20 giorni attuando tutti gli interventi previsti nella fase curativa.

In questi 3 pazienti è stato riscontrato un grado di dolore severo, si è pertanto reso necessario intervenire con terapia antalgica in perfusione continua e nutrizione parenterale.

Nei pazienti con sindrome Wilkott-Aldrich invece, non si sono sviluppati casi di mucosite di II/III, come atteso dalla ridotta intensità del condizionamento.

Conclusioni

La nostra esperienza ci ha permesso di sperimentare l'impor-

tanza della prevenzione dell'insorgenza di complicanze del tratto gastroenterico (mucosite) associata all'igiene orale del bambino sottoposto a chemioterapia, e di comprendere il ruolo fondamentale della valutazione del dolore e dall'educazione infermieristica continua.

Abbiamo osservato che, nei bambini trattati, il pronto riconoscimento da parte dell'infermiere dei segni e sintomi della mucosite e del suo peggioramento hanno consentito un intervento tempestivo e mirato, e di conseguenza una guarigione completa in tutti i casi trattati.

La collaborazione con i famigliari attraverso l'attribuzione ai genitori di un ruolo attivo, fondato cioè sulla formazione e condivisione degli intenti, rappresenta il punto di forza per garantire un'assistenza infermieristica volta anche a preservare la qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia

1. Ministero della salute, Linee guida per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva che devono essere sottoposti a terapia chemio e/o radio, Giugno 2010
2. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Linee guida nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva, 2008
3. Antunes H.S., de Sa Ferreira E.M., Dias de Faria L.M., Schirmer M., Rodrigues P-C., Small IA., Colares M., Bouzas L.F da S., Ferreira C.G. Streptococcal bacteremia in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: The role of tooth brushing and use of chlorhexidine. *Oral Medicine and Pathology* 2010;15:303-9
4. Glenny AM, Gibson F, Auld E, Coulson S, Clarkson JE, Craig JV, Eden OB, Khalid T, Worthington HV, Pizer B. On behalf of the Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG)/Paediatric Oncology Nurses Forum's (CCLG-PONF) Mouth Care Group. The development of evidence-based guidelines on mouth care for children, teenagers and young adults treated for cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:1399-412
5. Abdulqadir J. Nashwan, Use of Chlorhexidine Mouthwash in Children Receiving Chemotherapy: A Review of Literature, *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2011 28: 295

S. Paoletti¹
M. Di Furia²

¹Infermiera pediatrica, U.O. Nefrologia – Dipartimento Nefrologia, Ospedale pediatrico Bambino Gesù

²Caposala Pronto Soccorso e Rianimazione – Dipartimento Emergenza Accettazione Arco, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Family Centered Care

L'ultimo secolo è stato protagonista di trasformazioni rivoluzionarie che hanno coinvolto aspetti sociali, politici e scientifici della vita umana, coinvolgendo anche il Sistema Sanitario.

Il migliore accesso alle informazioni, l'incremento dell'aspettativa di vita, le maggiori aspettative in campo sanitario hanno richiesto un'attenzione particolare allo sviluppo e alla coordinazione dei servizi sanitari.

L'aumento delle patologie croniche e dei bambini con speciali necessità di assistenza a lungo termine hanno determinato la necessità di trovare soluzioni per migliorarne la qualità di vita, garantire una continuità assistenziale a lungo termine e bilanciare aspetti biomedici e psicosociali.

La risposta a tali esigenze è rappresentata dalla Family Centered Care o Assistenza centrata sulla famiglia, un modello di assistenza sanitaria erogata da team di professionisti multidisciplinari e basata sulla reciproca collaborazione fra membri del nucleo familiare e personale sanitario.

Mentre in Italia tale modello appare ancora scarsamente diffuso, negli Stati Uniti, Canada, Australia e Regno Unito tale concetto appare ricorrente in letteratura.

Il concetto di Assistenza centrata sulla famiglia nasce nella metà degli anni '60 quando nel Regno Unito il movimento composto da genitori dei bambini ricoverati, l'Associazione per l'Assistenza dei Bambini in Ospedale ("Association for the Care of Children in Hospital", successivamente rinominata "Association for the Care of Children's Health"), riprendendo le idee di Rogers del 1940, lotta per il riconoscimento dell'importanza della famiglia nel benessere del bambino.

Nel 1986 gli Stati Uniti riconoscono ai genitori dei bambini con speciali

necessità il potere legale di partecipare alle decisioni relative all'assistenza sanitaria dei propri bambini.

Nel 1979 la Teoria Ecologica di Bronfenbrenner sullo sviluppo del bambino sostiene per la prima volta l'importanza della famiglia estesa e dell'ambiente nell'ambito dell'assistenza al paziente pediatrico.

Negli ultimi decenni l'inclusione della famiglia nel processo decisionale nell'assistenza al bambino è in continuo sviluppo.

Il riconoscimento dell'importanza, in ambito pediatrico, di un'assistenza che mantenga intatto il più possibilmente il contesto familiare e quindi il riconoscimento della famiglia come unità di base della società, ha permesso l'individuazione degli elementi fondanti un'assistenza centrata sulla famiglia.

La ACCH ("Association for the Care of Children's Health") ha individuato gli elementi fondamentali per l'erogazione di un'assistenza centrata sulla famiglia in otto punti:

1. La famiglia come costante nella vita del bambino
2. Collaborazione fra famiglia e professionisti sanitari
3. Condivisione delle informazioni fra personale sanitario e famiglia
4. Necessità di risposta alle diversità culturali
5. Comprensione del bisogno di sviluppo del bambino
6. Soddisfazione delle diverse esigenze familiari
7. Supporto fra parenti
8. Supporto emotivo e finanziario da parte del Sistema Sanitario.

Nel 1992 The Izaak Walton Killam (IWK) Children's Hospital ha integrato gli otto elementi con un nono:

9. Supporto emotivo al personale sanitario.

L'assistenza centrata sulla famiglia è

quindi un modello assistenziale che, partendo dal concetto fondamentale della famiglia come ambiente naturale di sviluppo e benessere del bambino, pianifica ed eroga un'assistenza basata sulla condivisione delle informazioni tra professionisti e familiari al fine di determinare un processo di empowerment che permetta ai genitori di acquisire conoscenze e competenze essenziali per partecipare al processo di cura del proprio bambino.

In tale modello assistenziale appare pertanto fondamentale la comunicazione, che deve avvenire con modalità che tengano in considerazione il background culturale di ciascuna famiglia, al fine di trasmettere le informazioni in modo chiaro ed efficace.

Risultano essere fondamentali per i professionisti sanitari una buona capacità di comunicazione e di insegnamento: a questo scopo sarebbe utile il conseguimento di specifici percorsi formativi che permettano allo staff non solo di acquisire competenze pratiche specifiche da trasmettere alle famiglie ma anche competenze relazionali che consentano ai professionisti di relazionarsi con nuove modalità al concetto di "famiglia allargata".

Infine, appare fondamentale, per l'implementazione dell'assistenza centrata sulla famiglia, che i professionisti sanitari adottino linee comuni di comportamento che permettano di valutare nel tempo i progressi ottenuti ma allo stesso tempo acquisiscano la capacità di essere dinamici, modificando modalità e caratteristiche dell'assistenza nei casi in cui insorgano delle problematiche o le modalità adottate risultino esse- re inefficaci.

Numerosi studi in letteratura hanno dimostrato un'associazione positiva fra l'applicazione della FCC nella pratica quotidiana e gli outcomes dell'assistenza sanitaria, in particolar modo relativamente a:

- uso efficiente dei servizi sanitari
- stato di salute
- soddisfazione
- accesso alle cure
- comunicazione
- ruolo della famiglia

Il coinvolgimento della famiglia nel processo assistenziale riduce lo stress legato alla malattia cronica e, a lungo termine, aumenta il livello di soddisfazione relativamente all'assistenza ricevuta, migliora l'accesso alle cure ospedaliere con conseguente uso efficiente dei servizi sanitari e normalizzazione della vita di pazienti affetti da patologie croniche.

Nonostante vi siano evidenze sugli effetti benefici dell'ap-

plicazione di un'assistenza sanitaria centrata sulla famiglia, esiste, come è ampiamente dimostrato in letteratura, una discrepanza fra teoria della Family Centered Care e applicazione dei suoi elementi nella pratica quotidiana.

Nell'ambito dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) è stato condotto nel 2012 un progetto di ricerca che ha utilizzato la versione italiana, appositamente sviluppata, del questionario elaborato da Beth Bruce nel 1992 e revisionato nel 1997. Con tale questionario, si è esplorato quale fosse la percezione del personale sanitario che svolgeva la sua attività presso le aree di degenza in relazione ad alcuni elementi considerati come fondamentali della FCC e la misura in cui gli stessi ritenessero di metterli in atto nella pratica quotidiana. La ricerca è stata condotta grazie ad un ampio lavoro condiviso, che ha visto coinvolti i membri del gruppo di ricerca infermieristica dell'OPBG, i CS Coordinatori di Dipartimento e Unità Operativa

Dai risultati preliminari della ricerca emergerebbe che:

per ognuno degli elementi dell'FCC è emersa l'esistenza di una discrepanza fra applicazione nella pratica quotidiana e ciò che è ritenuto teoricamente necessario per la realizzazione dell'FCC. Tale differenza è risultata statisticamente significativa, come peraltro è stato rilevato anche in precedenti studi condotti all'estero;

le caratteristiche demografiche e professionali della popolazione oggetto dello studio (età, anni di servizio, dipendenza dall'OPBG, qualifica professionale, posizione organizzativa, istruzione) non sono associate in modo significativo ai punteggi emersi relativi alla percezione/applicazione dell'FCC;

d'altra parte il sesso, lo stato parentale e l'area clinica di attività sono risultate essere variabili associate in modo significativo ad un diverso punteggio relativo alla percezione/applicazione dell'FCC.

Conclusioni

Da questo studio sono emerse significative differenze fra la percezione e la pratica dell'FCC fra i professionisti sanitari. Nonostante gli elementi fondamentali dell'FCC siano riconosciuti come tali, esiste ancora una difficoltà nella loro attuazione. Questo dato è confermato anche da ricerche condotte all'estero, che presentano altresì punteggi più elevati.

Sicuramente si conferma che l'assistenza centrata sul bambino e sulla sua famiglia è un concetto multiprofessionale e che il suo raggiungimento è un patrimonio culturale e un obiettivo pratico condiviso.

M. Bernardi

Azienda Ospedaliera di Padova

Il ruolo dei genitori dei bambini ricoverati nella prevenzione dell'errore. Può essere il futuro?

Sempre di più all'interno dei sistemi sanitari vi è la necessità di aumentare la sicurezza in particolar modo in ambito pediatrico dove il rischio clinico è notevolmente alto. Già da anni le maggiori organizzazioni sanitarie sostengono che i pazienti possono avere un ruolo importante nella rilevazione e prevenzione degli errori sanitari. Tale argomento è tuttavia ancora poco studiato in particolare in relazione all'ambito pediatrico, al ruolo che potrebbero avere i genitori e al livello di cultura della sicurezza degli operatori sanitari.

Sono stati utilizzati due tipologie di questionari: uno per valutare il ruolo dei genitori dei bambini ricoverati in ambito pediatrico come vigilanti per la sicurezza costruito ad hoc per l'indagine. Per misurare, invece, la cultura della sicurezza degli operatori sanitario si è utilizzato il questionario AOS costruito e validato in Italia. Hanno risposto 204 persone di cui 110 genitori di bambini ricoverati in quattro reparti della pediatria dell'Azienda Ospedaliera di Padova, e 94 tra infermieri, medici, e OSS che operavano nelle stesse unità operative.

Dal questionario sui genitori risulta che il 95% controlla tutto per evitare errori e il 76% è preoccupato per la pos-

sibilità che si verifichi un errore. Il 40% afferma di aver subito un errore in ospedale e il 30% di essere riuscito ad intercettare uno. Per quanto riguarda la cultura della sicurezza l'aspetto più critico è quello del coinvolgimento del personale nella sicurezza e il 42% segnala se si verifica un danno da errore.

Dall'analisi dei due questionari si evince che i genitori sono una importante fonte di informazione per gli errori e dimostrano delle buone competenze per la prevenzione. Tale ruolo è fortemente correlato con la cultura della sicurezza in quanto reparti con bassa cultura della sicurezza manifestano più errori dichiarati, genitori meno consapevoli di poter svolgere tale ruolo e meno competenti nelle azioni di prevenzione dell'errore.

L'organizzazione sanitaria non può privarsi di un possibile ruolo dei genitori dei bambini ricoverati per la sicurezza clinica, deve però nel contempo aumentare la cultura della sicurezza degli operatori sanitari per poter ottenere dei buoni risultati globali sulla sicurezza del paziente. Uno dei ruoli futuri degli infermieri in tema di sicurezza sarà quello di educare e valutare se i genitori saranno competente o meno in tale ambito.

I. Nicolai

Ospedale Bambino Gesù,
Dipartimento di Oncoematologia,
Roma

L'esperienza del Counselling

Il counselling è stato definito nel 1989 dall'organizzazione mondiale della sanità, "un processo che attraverso il dialogo e l'interazione, aiuta le persone a risolvere e gestire i problemi e prendere decisioni. Consiste in una forma particolare di Relazione di aiuto che ha nel Colloquio strutturato la sua caratteristica e specificità. Necessita di un Setting che consiste in uno spazio mentale e fisico e un tempo dedicato. La figura del Counselor necessita di competenze di comunicazione, di tecniche e conoscenze psicologiche e quindi di una formazione adeguata. Quello che è necessario però è l'aspetto umano, l'empatia, la capacità di accompagnare e sostenere offrendo vicinanza, la capacità di stare in silenzio, il non giudizio, il rispetto per il cliente-paziente. La relazione di aiuto che si instaura può facilitare i processi di cambiamento, rinforzare i percorsi evolutivi e migliorare la qualità della vita, valorizzando le risorse sia relazionali sia con l'ambiente circostante.

Nell'Ospedale Bambino Gesù, una figura di counsellor è stata introdotta presso il DMCCP dall'anno 2005. All'interno del progetto per il miglioramento, si è proposto e realizzato un progetto di ricerca della durata di un anno, che ha valutato un intervento di counselling nel Dipartimento di Oncoematologia, rivolto a bambini e genitori, sottoposti al Primo Trapianto di midollo.

Si è formato il gruppo di ricerca, formato dalla infermiera counsellor, da diverse figure sanitarie dell'ospedale, sia caposala che infermieristiche, da un medico referente del DH, dalle dirigenti infermiere responsabili della ricerca infermieristica in ospedale e da un medico referente dell'ospedale esperto di ricerca. Il gruppo che si è riunito con incontri mensili, prima dell'inizio della ricerca per valutarne l'aspetto etico ed esecutivo, ma anche durante il percorso

del counselling per la verifica del lavoro svolto e da svolgere e con la discussione delle criticità. Sono stati compresi nella ricerca 11 pazienti tra i 4 e i 15 anni, di cui 9 maschi 2 femmine, italiani le cui patologie sono state di leucemie mieloidi e linfoidei. In 10 famiglie i genitori erano conviventi, in un caso invece vivevano separati.

I colloqui con i bambini e le loro famiglie sono stati effettuati in Ospedale, sia nel periodo pre-trapianto per la preparazione, sia durante il ricovero per il trapianto nei reparti MITA, che dopo la dimissione nel periodo post-trapianto (circa per i 100 giorni). Alla fine del periodo sono stati consegnati dei test ai genitori per valutare la loro percezione dello stato di salute del figlio e il loro stato di ansia. La soddisfazione del percorso di counselling, dei genitori è stata valutata attraverso sia una intervista semistrutturata, registrata, sia con un questionario. Sono stati anche effettuati due focus group al termine della ricerca: uno con i medici e l'altro con gli infermieri e capo sala del dipartimento.

I dati sono stati poi inseriti in un database, le interviste sono state trascritte e i test elaborati ed è stata redatta una relazione finale. Il tutto è stato riunito in una cartella condivisa dal gruppo. I risultati hanno permesso di verificare che il gradimento per tutti i partecipanti è stato buono - ottimo e che il percorso è fattibile. Le ricadute cliniche di questo progetto potranno permettere una maggiore compliance allo schema terapeutico, un miglioramento del benessere e dell'empowerment, rispetto alla presa in carico più attiva e consapevole della situazione clinica. Le prospettive future nell'organizzazione del servizio permetteranno una collaborazione del paziente e della famiglia più attiva dei pazienti con i sanitari, delle degenze più brevi, e una minore conflittualità.

R. Madeddu

Ospedale Bambino Gesù,
Dipartimento di Oncoematologia,
Roma

La fatigue nel bambino affetto da malattia oncoematologica

La fatigue è un sintomo che si riscontra comunemente nei pazienti adulti affetti da tumore ma che, solo recentemente, ha ricevuto attenzione clinica anche in ambito pediatrico.

Gli studi di Hockenberry-Eaton et al., (1998-2004) hanno portato allo sviluppo del modello concettuale di fatigue e degli strumenti necessari per valutarla. Nel 2003 hanno dimostrato l'affidabilità e la validità della Scala "Childhood Fatigue Scale" e quella della "Parent Fatigue Scale" (Hockenberry et al., 2003). Sempre nello stesso anno (2003), Hedstrom, Haglund, Skolin, e von Essen hanno studiato i sintomi che bambini e adolescenti presentano durante i trattamenti e hanno scoperto che il dolore da procedure mediche, la nausea e la stanchezza sono i sintomi fisici più comuni che si manifestano nei giovani pazienti.

La fatigue è un fenomeno soggettivo e multidimensionale che si sviluppa già dal momento della diagnosi causando la riduzione dei livelli di energia, il rallentamento delle capacità mentali e l'alterazione dello stato psicologico del bambino malato.

La ricerca rileva che il bambino affetto da cancro spesso considera le procedure del trattamento più traumatiche rispetto al cancro stesso. I giovani pazienti e i genitori ritengono la fatigue come il sintomo più debilitante e spiacevole presente dalla diagnosi fino alla fine del trattamento terapeutico, con una prevalenza che varia dal 65% al 100%.

È il sintomo più frequentemente vissuto dai pazienti oncologici, ma è anche quello che, pur incidendo fortemente sulla qualità di vita del malato, viene comunicato al personale sanitario con maggiore difficoltà.

La fatigue è caratterizzata da: perdita di energia, difficoltà nel sostenere atti-

vità di routine, aumento dei disturbi fisici, instabilità emotiva, aumento della sensibilità, perdita della capacità di concentrazione, stato di torpore e malessere, indifferenza verso l'ambiente ed incapacità di adempiere alle attività sociali.

I segni di fatigue che si osservano più spesso sono: apatia, riduzione dell'appetito, cambiamenti dell'umore, stanchezza, cambiamenti del ritmo sonno-veglia, disinteresse.

Cause e fattori predisponenti che contribuiscono al manifestarsi della Fatigue sono:

1. Fattori fisiopatologici

- Infezioni
- Ridotta ossigenazione dei tessuti a causa di insufficienza cardiaca congestizia, malattia polmonare ostruttiva cronica, anemia, malattie vascolari.
- Alterazioni biochimiche
- Squilibrio elettrolitico
- Alterazioni del metabolismo, carenze nutrizionali, diarrea, effetti collaterali dei farmaci...
- Disturbi alimentari
- Debolezza muscolare

2. Fattori correlati al trattamento

- Chemioterapia
- Immunoterapia
- Radioterapia
- Uso a lungo termine di farmaci (come corticosteroidi, beta-bloccanti)

3. Fattori situazionali

- Depressione, ansia, febbre, diarrea, dolore, isolamento sociale, nausea/vomito, disturbi del sonno, ospedalizzazione, procedure mediche e infermieristiche, interruzione delle attività quotidiane.

Dalle Linee guida della National Comprehensive Cancer Network (NCCN) si evince che la Fatigue

dovrebbe essere diagnosticata precocemente, quindi valutata, controllata e trattata con un approccio multidisciplinare per tutto il periodo della malattia. Inoltre, vengono definiti gli standard di cura nella gestione della Fatigue quali:

- La fatigue è una esperienza soggettiva che può essere identificata sia con il self-report da parte del paziente che da altre fonti di informazione
- La fatigue è un sintomo osservabile, diagnosticabile e curabile
- La fatigue può essere individuata già dal primo giorno di ricovero e successivamente rivalutata con visite periodiche
- La fatigue deve essere identificata, valutata e curata durante e dopo il trattamento
- Gli operatori sanitari dovrebbero richiedere puntualmente consulenze per valutare e gestire la fatigue
- Gli Istituti sanitari dovrebbero avvalersi di comitati multidisciplinari specifici per la gestione della fatigue
- Gli operatori sanitari dovrebbero organizzare programmi di formazione per migliorare le conoscenze e competenze professionali
- Aiutare i pazienti e i genitori a considerare la fatigue come parte della cura olistica
- L'outcome di salute dovrebbe tenere conto dei risultati ottenuti in termini di fatigue.

Anche se la fatigue è un importante problema sanitario, formulare una terapia appropriata presenta attualmente, per vari motivi, grossi limiti, derivanti dalla poca conoscenza dei meccanismi responsabili, da una sottostima del problema da parte dei professionisti e dalle limitate evidenze scientifiche sugli interventi da attuare. Tuttavia sono stati individuati una serie di interventi che, se utilizzati costantemente dagli operatori sanitari, aiutano a ridurre o a prevenire la fatigue, quali:

- Garantire un'adeguata idratazione
- Controllo del dolore
- Trattamento dell'anemia
- Controllo nausea e vomito
- Controllo della stipsi
- Controllo delle infezioni

- Pianificazione di una dieta regolare: adeguato supporto nutrizionale
- Garantire un adeguato sonno / riposo
- Esercizio fisico controllato
- Conservazione dell'energia
- Incoraggiare l'interazione con la famiglia e gli amici
- Sostegno del Counselor
- Sostegno psicologico

La fatigue è un sintomo soggettivo e le strategie che possono essere utilizzate per ridurla sono diverse; infatti dopo aver ricercato i segni di stanchezza, si può intervenire sia con trattamenti farmacologici che non farmacologici.

Il ruolo degli infermieri nella gestione della fatigue è fondamentale. E' necessario individuare e valutare la fatigue quale sintomo importante e concreto durante tutta la fase della malattia ed essere consapevoli dei suoi segni e sintomi. Un passo importante sarebbe l'introduzione della fatigue all'interno delle valutazioni infermieristiche. Il rapido riconoscimento e l'identificazione di indicatori di affaticamento fisico o sintomi di stanchezza mentale, come cambiamenti di umore, riduzione della comunicazione o l'isolamento, sono di importanza fondamentale per la diagnosi precoce.

Gli infermieri possono prevenire gli effetti acuti o ritardati del trattamento e diminuire l'intensità dei sintomi, fornendo assistenza continua con il monitoraggio, l'educazione, la consulenza e la ricerca.

Una strategia vincente nel trattamento della fatigue richiede un approccio olistico nella cura del paziente. Un aspetto essenziale della terapia è l'educazione al bambino ed ai genitori circa la natura del sintomo e le possibilità terapeutiche.

E' altresì importante la formazione sistematica dei professionisti per migliorarne la cura ed aumentare la fiducia dei sanitari nel trattamento dei malati. Attraverso una migliore comprensione dei fattori che causano la fatigue, i sanitari possono essere in grado di eseguire interventi mirati che tendono a ridurla o a rendere la situazione di malattia più accettabile. Un'accurata valutazione e un trattamento efficace possono migliorare, non solo la qualità delle cure che ricevono i pazienti, ma anche la qualità di vita.

S. Calza^{1,2}
S. Rossi³
A. Bagnasco²
L. Sasso²

¹TCSE, Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini

²Dottorato in Metodologia Ricerca Infermieristica, Dipartimento di Scienze della Salute Università di Genova

³OMNIA Service, Genova

Che cosa c'è di nuovo nell'accoglienza del paziente straniero pediatrico

Introduzione

E' ampiamente riconosciuto che un approccio basato sulla Family Centred Care (FCC) e' fondamentale anche per i pazienti stranieri, al fine di fornire cure adeguate. Vi è una mancanza di studi relativi alla percezione degli infermieri pediatrici per quanto riguarda. I fattori che possono influenzare la cura quotidiana del paziente straniero pediatrico sottoposto a trapianto di cellule staminali (SCT) non sono ad oggi chiari. Inoltre, vi è un numero crescente di pazienti pediatrici che vengono in ospedali europei di essere curati.

Obiettivi

Lo studio mira a indagare la percezione degli infermieri pediatrici operanti in un settore di TCSE circa i fattori che possono influenzare processo di cura del paziente straniero

Materiali e metodi

Lo studio ha un designo qualitativo con Interviste semi-strutturate. Tali interviste sono state registrate, poi "trascritte line-by-line", e analizzate con tecniche qualitative per i temi ricorrenti da tre ricercatori preparati all'analisi qualitativa, che indipendentemente e

separatamente. Solo al termine i ricercatori si sono incontrati per raggiungere un accordo nella categorizzazione.

Risultati

27 infermieri pediatrici sono stati intervistati (fino a saturazione dei dati). I 4 temi emersi dall'analisi tematica sono stati: rispetto della tradizione culturale, ruoli diversi, comunicazione, trattamenti identici ma differenti opportunità

Conclusioni

La comunicazione è vista come un ostacolo nella cura per il paziente straniero. Gli infermieri pediatrici percepiscono una mancanza nella loro formazione e conoscenza nella cura dei pazienti stranieri. Organizzazione potrebbe sostenere gli infermieri.

I nostri risultati suggeriscono che le Infermiere Pediatriche hanno la sensazione di non prendersi cura dei pazienti stranieri allo stesso modo degli italiani. Solitamente sono adottate strategie per migliorare il rapporto con i pazienti e le famiglie. Le interviste semi strutturate hanno dimostrato di esser utili per sottolineare la percezione degli infermieri pediatrici operanti in un settore di TCSE

N. Celon

*Oncoematologia pediatrica,
Azienda Ospedaliera Padova*

Le procedure e la casistica clinica affrontabili in tirocinio dagli studenti del Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica

Problema e background Nella formazione infermieristica il tirocinio costituisce un'attività curriculare obbligatoria, in quanto elemento di integrazione delle competenze teoriche con quelle operative. Per il Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica dell'Università degli Studi di Padova l'offerta formativa si realizza attraverso un percorso di tirocinio che permette allo studente di acquisire competenza clinica, pianificare, attuare e valutare le azioni assistenziali e misurare gli esiti. Tale competenza si sviluppa in forma progressiva, da tecnica a gestionale e progettuale. Dal primo anno di studi, ad ogni studente viene assegnata una lista di tecniche procedurali, a rischio 0 e a rischio 1, e una di tipologie di casistica da affrontare durante il tirocinio del triennio. Per gestire e indirizzare ogni studente del percorso di laurea durante l'apprendimento in ambito professionale, il formatore deve essere a conoscenza di quali sono le attività procedurali e la tipologia di casistica prevalentemente affrontata in ogni reparto. Risulta fondamentale comprendere se l'attuale lista di procedure e casistica è realmente attuabile durante il tirocinio, o se eventualmente va modificata ed integrata. La letteratura sul tema oggetto di indagine è scarsa.

Scopo e fine Lo studio aveva lo scopo di definire quali attività procedurali e quale tipologia di casistica viene prevalentemente affrontata in ogni reparto e servizio di tirocinio, al fine di meglio orientare gli studenti nel percorso di apprendimento e migliorare gli strumenti di monitoraggio e documentazione delle esperienze.

Materiali e metodi Lo studio descrittivo è stato effettuato presso l'Azienda Ospedaliera di Padova e l'ULSS 16 di Padova, nelle 25 Unità Operative sede di tirocinio per il Corso di Laurea, su un

campione di 25 Mentor, uno per servizio, selezionati in base agli anni di esperienza come Mentor nel Corso di Laurea e anni di esperienza clinica nel reparto. I Mentor hanno compilato un questionario per cui doveva essere valutata la frequenza di esecuzione nell'U.O. delle procedure tecniche e la frequenza di gestione della casistica. Successivamente è stata effettuata un'intervista in cui veniva chiesto se nell'U.O. venissero effettuate procedure assistenziali e gestiti casi assistenziali non presenti nella lista prevista dal Corso di Laurea. I dati raccolti sono stati analizzati mediante il software Excel di Windows ed elaborati con statistica descrittiva semplice.

Risultati La lista di procedure tecniche e casistica assistenziale degli studenti del Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica risulta esaustiva ed attuabile, nonostante vari la frequenza di esecuzione e gestione di casistica nei vari ambienti di tirocinio. Le procedure tecniche a rischio 0 non sono eseguite al massimo in 21 reparti (84%), mentre le procedure a rischio 1 arrivano a 23 (92%). Il più alto valore dell'indicatore 4 della scala Likert per le procedure a rischio 0 è 92,0% ("Applicare metodiche di pulizia delle mani: per attività assistenziale, per attività chirurgica"), mentre per le procedure a rischio 1 si arriva al massimo al 44,0% ("Gestione accessi vascolari periferici e centrali" e "Calcolare il bilancio uscite/entrate"). Le procedure appartenenti alle classi "Igiene/Asepsi/Sicurezza" e "Informazione" presentano una elevata frequenza di attuazione. Alcuni tipi di casistica sono affrontabili dagli studenti solo in determinati ambienti di tirocinio e con una frequenza ridotta (ad es. disfunzioni neurologico – sensoriali, trapianti). Le tipologie di casistica assi-

stenziale maggiormente affrontate invece sono “Disturbi metabolici-endocrinologici” (76%), “Neoplasie” (72%) e “Anemia e piastrinopenia; alterazioni della coagulazione” (72%). Per quanto concerne la completezza della lista delle procedure tecniche, la maggior parte dei Mentor (23, 92%) la ritiene esaustiva. Solamente due Mentor hanno aggiunto alcune procedure, tutte di natura diagnostica. Nessun Mentor ritiene di dover integrare la lista predefinita di casistica assistenziale. Il confronto tra le risposte dei Mentor e i dati tratti dalle schede di monitoraggio degli studenti mostra una sostanziale corrispondenza.

Implicazione per la pratica e conclusioni Comprendere quali procedure tecniche e quale casistica assistenziale viene affrontata nei vari ambienti di tirocinio facilita e migliora la

programmazione e l’organizzazione del tirocinio clinico. Per il primo anno di corso dovranno essere scelte sedi in cui vengono effettuate molte procedure tecniche, preferibilmente di rischio 0. Per gli ambienti più specialistici e settoriali, ma con meno procedure e casistica, l’apprendimento clinico dovrà essere mirato e per periodi più brevi. Alcuni laboratori preclinici dovranno essere orientati sulla casistica meno affrontata (trapianti, disfunzioni neurologico – sensoriali). Inoltre lo studio permette di definire per ogni ambiente di tirocinio una mappa dell’offerta formativa, una scheda di abilità operative, connesse direttamente con l’agire finalizzato, che lo studente potrà seguire come guida durante il periodo di apprendimento clinico in quella specifica sede.

A. Bergadano

*Città della salute e della scienza di
Torino, Presidio ospedaliero
Regina Margherita, Torino*

Analisi delle criticità del processo valutativo del tirocinio degli studenti afferenti al Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica dell'Università degli studi di Torino

Introduzione

La valutazione è un processo complesso attraverso il quale viene elaborato un giudizio sulla performance degli studenti che apprendono nei contesti di pratica professionale. Il Corso di Laurea di Infermieristica Pediatrica (CLIP) di Torino in seguito ad un percepito negativo circa tale processo, ha deciso di revisionare il metodo di valutazione degli studenti in tirocinio.

Obiettivo

Analizzare le criticità del processo valutativo del tirocinio degli studenti del CLIP di Torino percepite dai soggetti interessati al processo stesso: studenti e valutatori.

Materiali e Metodi

È stato costruito e validato uno strumento ex novo in grado di analizzare l'importanza che gli attori della valutazione attribuiscono a determinati item inerenti le finalità e la modalità di esecuzione della valutazione e contemporaneamente rilevare la frequenza con cui, ad oggi, tali item vengono utilizzati nei giudizi delle performance. Tale strumento è stato somministrato a studenti, tutor d'area, coordinatori delle strutture sedi di tirocinio ed infermieri guida che collaborano con il CLIP di Torino nel

mezzo di Luglio 2012. Per l'analisi dei dati sono state calcolate media, deviazione standard e significatività statistica del confronto tra le medie di importanza e frequenza di ogni item proposto (utilizzo del t-test) e del confronto tra i risultati delle due popolazioni.

Risultati

Sono stati raccolti dati di 27 strutture operative sede di tirocinio, 63 studenti, 127 valutatori. Il calcolo della differenza media dei punteggi attribuiti ai singoli item ha permesso di identificare quali finalità e quali modalità di conduzione della valutazione sono ritenute importanti, ma non ancora sufficientemente utilizzate. Le criticità evidenziate sia da studenti che da valutatori sono principalmente lo strumento utilizzato, la modalità di conduzione della valutazione e la mancanza di una figura appositamente formata.

Conclusioni

L'analisi delle criticità emerse allarga la conoscenza della situazione attuale, evidenzia i bisogni delle due popolazioni coinvolte, permette di dare un peso a quelle che erano delle sensazioni e dei vissuti negativi. Tutto ciò è da considerarsi il punto di partenza per un progetto di rinnovamento dell'intero processo valutativo.

N. Trevisan

*Oncoematologia pediatrica,
Azienda Ospedaliera di Padova*

Gli errori gravi commessi dagli studenti infermieri in tirocinio. Studio qualitativo

PROBLEMA

La letteratura internazionale presenta scarsa ricerca sugli errori gravi commessi dagli studenti infermieri in tirocinio. Inoltre, sul tema, non sono stati reperiti studi che raccolgano informazioni dai professionisti che si affiancano agli studenti nella clinica. Tali conoscenze sono fondamentali per garantire la sicurezza degli assistiti.

SCOPO

Lo studio aveva lo scopo di descrivere le tipologie, le cause e le conseguenze degli errori gravi commessi dagli studenti infermieri durante il tirocinio clinico, o prevenuti dal personale infermieristico, al fine di attuare strategie preventive.

MATERIALI E METODI

Si è effettuato uno studio fenomenologico sugli Infermieri Mentor ed Esperti dei Corsi di Laurea in Infermieristica ed Infermieristica Pediatrica dell'Università di Padova, operanti presso l'Azienda Ospedaliera di Padova, L'ULSS 16 e l'Istituto Oncologico Veneto. Si è condotta un'intervista semi-strutturata agli operatori che hanno accettato di partecipare in seguito ad un invito via e-mail mandato a tutti i 179 Mentor. Lo studio è stato autorizzato dalle Direzioni degli Enti coinvolti e condotto con modalità che hanno garantito la privacy dei partecipanti. Le variabili quantitative si sono espresse mediante statistica descrittiva semplice, mentre per l'analisi delle risposte all'intervista si è utilizzato il metodi di Colaizzi.

RISULTATI

Sono state selezionate 15 interviste utili. Si sono identificati sette temi principali: tipologia di errore, intercettazione dell'errore, risoluzione dell'errore,

luogo, cause, conseguenze e provvedimenti verso lo studente/il referente. La maggior parte degli errori si è verificata a letto del paziente e gli intervistati hanno attribuito la responsabilità al comportamento o alle scarse conoscenze degli studenti. In merito alla gestione formativa dello studente, in più casi, si è condotta una discussione tra studente e referente, un colloquio con il tutor del corso di laurea e si è data la possibilità pratica allo studente di poter sperimentare nuovamente la procedura.

DISCUSSIONE E IMPLICAZIONI PER LA PRATICA

Lo studio fornisce importanti evidenze utili alle sedi formative per monitorare, prevenire e gestire i potenziali errori gravi degli studenti impegnati nel tirocinio clinico. La comprensione del fenomeno permette inoltre di aumentare la sicurezza dei pazienti, attuando misure preventive come: formazione ad hoc per i referenti in merito a principali luoghi, dinamiche e cause d'errore da parte degli studenti, gestione dell'evento e dell'apprendimento dello studente a partire dall'evento stesso. Infine, sebbene lo studio si sia condotto in una specifica area geografica, i risultati lasciano spazio ad ulteriori interessanti spunti applicativi e di ricerca come: la formulazione di linee di comportamento comuni nella gestione/valutazione di tali studenti, il confronto mediante focus group tra studenti e referenti in merito ai fattori contribuenti all'errore.

ENGLISH VERSION

PROBLEM

There is evidence of only a few studies related to serious errors committed by nursing students during clinical training. Furthermore, in literature were not retrieved studies on professionals

working directly with students. This knowledge is important to ensure safety in treated patients.

AIM

The aim of the study was to describe types, causes and consequences of serious errors made by nursing students during clinical training, prevented by preceptors, in order to implement preventive strategies.

MATERIAL AND METHODS

A qualitative phenomenological study was performed on Padua Hospitals' Nurse Mentors and Trainers operating for Padua University Bachelor in Science of Nursing and in a Bachelor in Pediatric Science of Nursing. A semi-structured interview was conducted to professionals who agreed to participate following an invitation by e-mail sent to all 179 Mentor. The study was approved by the Hospitals management and conducted assuring participants' privacy. Quantitative variables were expressed using simple descriptive statistics, while the Colaizzi method was used to analyze the responses to the interviews.

RESULTS

They were selected 15 useful interviews. Seven main the-

mes were identified: type of error, error interception, error recovery, place, causes, consequences and measures to the student/the referent. Most errors occurred at the bedside and the participants recognize two causes: students' behavior or the lack of knowledge. The practice was managed mainly with a discussion between the student and the referent; there was also a communication with the university faculty and the student had the opportunity to repeat the period of clinical practice.

DISCUSSION AND PRACTICAL IMPLICATIONS

The study offers significative evidence useful for the monitoring, prevention and manage of potential serious errors made by students involved in clinical training. These knowledge are useful to increase patient safety by implementing preventive measures such as: places where the errors occur, modality and reasons of mistake, event's management and students tutorship following the mistake. Finally, even if the research was conducted in a specific formative place, results may be useful for practical application and further studies, such us: guideline production for the management and the evaluation of these students, and discussion between students and professionals about the risk factors.

C. Soliman
M. Casiraghi
G. Antonioli
F. Ciceri
M. G. Roncarolo
L. Callegaro
A. Aiuti

*Unità di Ricerca Clinica
Pediatria, Istituto San Raffaele
Telethon per la Terapia Genica
(TIGET CRUP) e Stem Cell
Programme, Ospedale San
Raffaele, Milano*

Percorso assistenziale nel bambino ADA SCID sottoposto a terapia genica con cellule staminali ematopoietiche: il ruolo dell'infermiere di ricerca

L'immunodeficienza combinata grave (Severe Combined Immuno-deficiency Disease, SCID) associata a carenza ereditaria dell'enzima Adenosina Deaminasi (ADA) è una rara malattia genetica che si presenta in età infantile, nel 90% dei casi entro i primi 6 mesi di vita. Tale patologia porta inevitabilmente ad un drammatico aumento dell'incidenza delle infezioni nei primi anni di vita, spesso gravi ed ad esito infausto.

La terapia genica si propone di correggere il difetto genetico dell'ADA-SCID, attraverso l'introduzione del DNA codificante per l'enzima mancante, all'interno delle cellule staminali del paziente.

Nel 2002 è iniziato presso l'Unità di Immunoematologia Pediatrica ed l'Unità di Ricerca Clinica Pediatrica del TIGET lo studio clinico di fase I/II per il trattamento di terapia genica con cellule staminali ematopoietiche ingegnerizzate con vettori virali per l'ADA-SCID.

Lo studio clinico ha proseguito l'arruolamento fino al 2007, trattando complessivamente 12 pazienti. Negli anni successivi sono stati avviati protocolli sperimentali per la cura di alcune patologie genetiche rare e molte gravi, come altre immunodeficienze primitive e malattie lisosomiali, che si manifestano nei neonati già durante i primi mesi di vita. Il nostro Centro accoglie i bambini affetti da tali patologie provenienti da tutto il mondo con lo scopo di offrire un trattamento di cura definitivo attraverso la terapia genica.

Il reparto trapianti dell'Unità di Immunoematologia Pediatrica si trova all'interno dell'Unità Operativa di Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo e costituisce insieme ad essa un reparto misto, cioè dedicato all'assistenza e cura dei pazienti adulti e pedia-

trici. L'attività pediatrica rivolta a questi pazienti si svolge all'interno di 3 stanze di degenza singole, dotate di un sistema di isolamento protettivo poiché il paziente, per la sua condizione patologica, è soggetto ad un altro rischio infettivo; due stanze di Day Hospital e una ambulatoriale, dove si realizzano attività giornaliere nel periodo pre e post terapia genica. I ricoveri per la terapia genica si realizzano nell'unità di degenza, mentre per la fase di preparazione dei pazienti al trattamento ed per il follow up dei bambini trattati si utilizzano gli spazi del Day Hospital.

L'assistenza ai bambini si avvale di un'equipe multidisciplinare dedicata. I bambini e le loro famiglie, composte dai genitori ed anche da fratelli e sorelle, rimangono in Italia per un periodo di tempo di circa 6 mesi e successivamente ritornano per i controlli annuali post terapia genica per almeno 3 anni. Il Centro provvede ad organizzare l'accoglienza per l'intero nucleo familiare, l'attività clinica ed assistenziale in ospedale e l'attività di ricerca clinica avanzata.

Il percorso del protocollo clinico è così articolato: dopo aver raccolto il consenso informato delle famiglie al trattamento inizia un periodo di preparazione di quasi 2 mesi, il ricovero in ospedale di circa 45 giorni consecutivi in isolamento e una fase di follow up della durata di circa 90 giorni. Il percorso terapeutico coinvolge il bambino e la sua famiglia nella loro globalità.

Durante il periodo di preparazione, i pazienti effettuano un'accurata valutazione clinica per studiare i difetti immunitari presenti, l'eventuale presenza di infezioni, fenomeni autoimmunitari o disfunzione d'organo, con l'esecuzione di esami diagnostici e visite specialistiche. Viene inoltre eseguita la raccolta dati infermieristica e l'educazione sani-

taria ai genitori. Successivamente, il paziente viene ricoverato per pochi giorni durante i quali si esegue il posizionamento del catetere venoso centrale ed il back up autologo, vengono ultimati gli esami strumentali e si verifica l'apprendimento delle informazioni di educazione sanitaria ai genitori. Inoltre, pochi giorni prima dell'ingresso in Unità Operativa, in sede ambulatoriale, si inizia il training ai genitori per il ricovero, durante il quale vengono spiegate e condivise le raccomandazioni di comportamento necessarie per il periodo di isolamento del paziente.

Durante il periodo di ricovero di circa 45 giorni, i pazienti vengono sottoposti ad espanto di midollo osseo in sala operatoria, per raccogliere le cellule staminali necessarie per effettuare la terapia genica. Le cellule staminali raccolte vengono sottoposte a trasduzione con il vettore retrovirale terapeutico, in modo da operare il trasferimento del gene codificante per l'enzima ADA dal vettore alla cellula staminale del paziente. Al fine di garantire un migliore attecchimento delle cellule staminali ingegnerizzate i pazienti vengono sottoposti ad un trattamento chemioterapico col farmaco Busulfano ad intensità ridotta (4 mg/Kg ev). Al "giorno 0" le cellule staminali ingegnerizzate vengono reinfuse nel paziente affetto da ADA-SCID.

Durante il periodo successivo a questa infusione il paziente è particolarmente a rischio di infezioni, sia a causa dell'immunodepressione legata alla malattia di base, sia a causa della chemioterapia di condizionamento preparatoria alla terapia genica. Il paziente viene quindi attentamente monitorato dal punto di vista clinico e di laboratorio e vengono adottate alcune misure di profilassi antimicrobica attraverso l'utilizzo di appropriati farmaci ed immunoglobuline. Qualora si manifestassero segni e/o sintomi correlabili ad infezione (febbre, tosse, diarrea etc.) il paziente viene tempestivamente trattato con antibiotici a largo spettro; ulteriori misure di supporto consistono nella somministrazione di farmaci antiemetici e antiipiletici (durante la somministrazione di Busulfano). Durante tutto il periodo di ricovero, continua l'educazione sanitaria ai genitori e si realizzano tutti gli interventi infermieristici necessari a garantire la prevenzione delle infezioni nel paziente sottoposto a terapia genica. Con la progressiva ripresa delle conte ematologiche e dopo circa 40 giorni dalla data della terapia genica, il paziente viene dimesso dal Centro con un programma di follow up clinico e di laboratorio a lungo termine.

Durante il periodo di follow up, che si realizza presso il Day Hospital ed Ambulatorio si eseguono gli esami strumentali, ematochimici e le visite specialistiche per la valutazione generale del paziente e la supplementazione di farmaci ed

immunoglobuline. Inoltre, si esegue una rivalutazione infermieristica globale del paziente e della sua famiglia.

Durante la degenza ospedaliera e le visite ambulatoriali, il Centro provvede a garantire la presenza di un interprete e/o mediatore culturale che faciliti la comunicazione e supporti gli operatori sanitari durante le prestazioni assistenziali. In considerazione della rarità della malattia, queste famiglie provengono non solo dall'Italia ma da diverse aree geografiche: Europa, Medio Oriente, Nord America e Sud America. In Italia vivono una realtà molto complessa, in quanto si trovano ad affrontare la malattia e l'ospedalizzazione in un Paese straniero diverso per cultura, lingua e abitudini di vita, ma anche la lontananza dal loro contesto socio-culturale. Il percorso di assistenza per questi bambini e le loro famiglie è fondato sulla centralità del paziente e la logica infermieristica della presa in carico. Ciò permette di seguire i pazienti nel tempo, a partire dall'accoglienza, di dare continuità tra ospedale e domicilio, di considerare non solo i problemi clinici, ma anche quelli emotivi e sociali, di trasferire coinvolgimento ed ascolto e di perseguire la finalità ultima di garantire il massimo grado di qualità e sicurezza nell'assistenza erogata.

Il ruolo dell'infermiere di ricerca nella nostra realtà è formalizzato attraverso procedure specifiche ed occupa un posto determinante all'interno dei protocolli sperimentali. L'infermiere di ricerca si occupa della gestione del paziente sin dai primi contatti con la famiglia e con il personale sanitario nei paesi d'origine, supervisiona e collabora con il personale amministrativo nella gestione degli aspetti logistici che riguardano l'accoglienza delle famiglie e la loro permanenza in Italia. Collabora con il personale infermieristico e medico del Centro nella gestione dei aspetti clinici che coinvolgono il paziente e la famiglia; si occupa di attivare eventuali interpreti e/o mediatori linguistici e di accogliere ed affrontare eventuali problematiche sociali riguardanti il nucleo familiare del paziente. Si occupa inoltre della gestione del farmaco sperimentale: il giorno del trattamento esegue il controllo della documentazione, si occupa del trasporto del farmaco, presenza durante tutta la durata del processo e ne controlla il corretto svolgimento. È responsabile infine della gestione dei campioni biologici pre, durante e post terapia genica. In particolare controlla le fasi di prescrizione e di esecuzione della procedura, esegue eventuali prelievi di sangue presso il domicilio dei pazienti durante il follow up e ne garantisce il trasporto presso il Centro.

In conclusione, la figura professionale dell'infermiere di ricerca svolge un ruolo essenziale nei protocolli sperimentali che consente di programmare e gestire patologie complesse e farmaci innovativi.

B. M. Francesca
A. Floriddia
C. Dell'Aversana

Istituto G. Gaslini - Genova

L'assistenza infermieristica al paziente pediatrico affetto da epidermolisi bollosa dopo TCSE allogenico

I pazienti pediatrici sottoposti a TCSE (trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche - allo-TCSE), sono frequentemente esposti a sviluppare alterazioni cutanee anche gravi che includono alterazioni conseguenti alla tossicità iatrogena, GvHD cutanea, infezioni cutanee superficiali e profonde e raramente quadri di epidermolisi bollosa tossica (TEN) che possono essere conseguenti a farmaci o a meccanismi immunomediati (GvHD).

Obiettivo del nostro studio è definire il miglior approccio infermieristico al paziente pediatrico sottoposto a TCSE che ha sviluppato lesioni cutanee tipo TEN dopo TCSE e creare una procedura adeguata per il trattamento (wound care).

Nel periodo compreso fra il 2005 e il 2012, presso il nostro centro, sono stati eseguiti 189 trapianti allogenici e 195 trapianti autologhi.

Sei bambini, tutti sottoposti a trapianto allogenico, uno da donatore familiare e 5 da donatore non familiare, hanno sviluppato lesione cutanee gravi, assimilabili a epidermolisi bollosa tossica e un quadro di Steven Johnson.

Luca, il protagonista del caso clinico che prenderemo in esame, è un bambino di 5 anni sottoposto nel luglio del 2012 ad allo-TCSE da donatore volontario, per leucemia linfatica acuta in 2° remissione completa. L'esordio di Luca risale al 2008, la malattia viene diagnosticata e inizialmente trattata nel suo paese d'origine. Il bambino giunge alla nostra attenzione nel 2009 e nell'aprile del 2012 viene da noi trattato per una recidiva midollare.

A luglio 2012 Luca è entrato nel nostro reparto e ha ricevuto un TCSE preceduto da un regime di condizionamento con TBI (total body irradiation) e chemioterapia ad alte dosi con thio-

pa e ciclofosfamide.

Le condizioni generali di Luca all'ingresso in TCSE, erano soddisfacenti con cute e mucose integre.

In data 12 luglio 2012 viene eseguita l'infusione di cellule staminali da midollo osseo di donatore non consanguineo e l'attecchimento midollare è avvenuto in giornata +21.

Le principali complicanze cutanee che hanno caratterizzato la storia di Luca sono state le seguenti:

- Giornata "0" – comparsa mucosite grado 4 che ha richiesto terapia antidolorifica sistemica e adeguata pulizia del cavo orale con prodotti specifici.
- Giornata +5 - Comparsa di lesione cutanea disepitelizzata al pollice, trattata con terapia antibiotica sistemica (Vancomicina) e trattamento topico adeguato, lavaggio con ringer lattato e applicazione di crema altamente protettiva a base di ioni d'argento.
- Giornata +13 - Esordio di GvHD acuta ad interessamento cutaneo globale di grado 3, trattata con terapia steroidea per via sistemica e trattamento topico effettuato con detersione con ringer lattato e applicazione prodotti specifici per il tipo di lesione. Dopo cinque giorni di terapia è stata ottenuta remissione completa della sintomatologia.
- Giornata + 30 – peggioramento del quadro cutaneo interpretato come TEN - (Toxic Epidermal Necrolysis) comparso sulla sottostante situazione di GvHD cute steroide resistente.

La cute di Luca ha mostrato un andamento di rapido peggioramento con progressiva lacerazione ed esfoliazione di tutta la superficie corporea.

Tale situazione ha richiesto continue medicazioni locali, che a causa dell'im-

portante componente dolorosa e stress psicologico del paziente, sono state eseguite in sedazione in sala operatoria. Il trattamento di queste lesioni si è basato sull'utilizzo di medicazioni specifiche al tipo di lesione cutanea presente.

Il lavaggio della cute è stato effettuato con ringer lattato a temperatura di 36°/37° con l'utilizzo di garze in TNT per il tamponamento della cute, sulla quale successivamente, dove possibile, è stata posizionata una garza in paraffina o in zone particolarmente difficili da coprire con le suddette garze e nei vari orifizi (nasali, orale, oculari, auricolari, anale) è stato applicato un unguento sempre a base di paraffina. Nelle lesioni sanguinanti sono state invece applicate garze all'alginato di calcio. Luca durante questo periodo ha ricevuto trattamento con steroide a basse dosi, immunoglobuline ad alte dosi, etanercept per via sottocutanea e scambi plasmatici.

La risposta di Luca è stata completa sia alle terapie sistemiche che locali, il paziente è stato dimesso in giornata +115 in buone condizioni generali, con GvHD cute in remissione completa.

La procedura di detersione e medicazione proposta e utilizzata nel nostro reparto, e utilizzata anche nel succitato caso clinico, prevede fin dal primo giorno di degenza del paziente, una quotidiana e scrupolosa igiene corporea. La cute inizialmente viene detersa con prodotti neutri privi di alcool e idratata con creme, oli o lozioni.

La mucosa orale viene pulita più volte al giorno con colluttori di vario tipo e con l'ausilio di spazzolini monouso di spu-

gna morbida, quando la conta piastrinica diminuisce <50.000/mmc. Nel momento in cui il paziente sviluppa lesioni cutanee gravi tipo TEN, come nel caso succitato, esiste una differenziazione sul tipo di trattamento da adottare.

- CUTE DANNEGGIATA NON GRAVEMENTE: utilizzo di manopole e/o salviette umidificate antibatteriche.
- CUTE E MUCOSE GRAVEMENTE DANNEGGIATE: pulizia e igiene esclusivamente con Ringer lattato ad una temperatura di 36° 37° e tamponamento con garze in TNT.
- FERITE APERTE : applicazione della medicazione adeguata al tipo di lesione
 - a. Lesione bollosa non sanguinante; garze alla paraffina
 - b. Lesione bollosa sanguinante; garze all'alginato di calcio
 - c. Lesione da decubito; garze idro-colloidi

Il fissaggio della medicazione avviene con garze chirurgiche sterili e bendaggio con bende o indumenti di cotone.

I risultati incoraggianti ottenuti con la nostra esperienza, frutto della collaborazione con consulenti dermatologi, chirurghi e farmacisti, ha determinato la creazione di un protocollo interno per la corretta gestione delle suddette lesioni cutanee. Tale procedura in corso di inserimento nel programma aziendale di qualità del nostro Istituto, verrà a breve divulgata nel dipartimento di emato-oncologia.

Il nostro auspicio è che tale procedura possa diventare in futuro motivo di confronto e condivisione con altri centri trapianto pediatrici italiani e non.

A. L. Nappi

Istituto Giannina Gaslini Genova

L'alimentazione del paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche

Introduzione

L'alimentazione del paziente sottoposto a Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE) rappresenta una problematica di fondamentale importanza per le sue ripercussioni cliniche, sia in termini di risultati del processo terapeutico sia per le ricadute sul paziente dal punto di vista psicologico e del benessere globale.

Vengono distinte diverse fasi alimentari. In genere, al momento dell'ingresso in reparto, il paziente si alimenta senza particolari problemi; successivamente, durante il condizionamento e poi nella fase di tossicità, insorgono una serie di sintomi, quali nausea, vomito, mucosite, dolore, che impediscono la prosecuzione dell'alimentazione spontanea con l'inevitabile inizio di una nutrizione parenterale totale. Tale fase ha una durata variabile a seconda anche del tipo di trapianto (autologo vs allogeneico) e delle eventuali complicanze nel frattempo insorte. Si giunge quindi alla fase di rialimentazione di durata molto variabile, anch'essa molto delicata, soprattutto nell'ambito del trapianto allogeneico complicato da GVHD intestinale. Va sottolineato che, soprattutto in età pediatrica, i tempi quest'ultima fase non possono essere rigidamente standardizzati bensì devono tenere conto di tutta una serie di variabili soggettive.

Le problematiche correlate all'alimentazione sono sempre state oggetto di vivo interesse fin dalla nascita del Programma Trapianto Cellule Staminali Emopoietiche presso l'Istituto Giannina Gaslini, tuttavia solo dal 2006, in occasione dell'avvio degli accreditamenti Joint Commission International (dell'azienda ospedaliera) e JACIE (del programma trapianto), si è creato un gruppo di lavoro medico-infermieristico

dedicato allo scopo di razionalizzare il percorso alimentare del paziente sottoposto a trapianto. Tale processo ha portato alla realizzazione di linee guida di supporto agli operatori, che si sono poi tradotte in un coinvolgimento del gruppo familiare, tramite la realizzazione di un documento informativo distribuito alla famiglie al momento dell'ingresso in reparto.

Materiali e metodi

Dal 2011, in uno spirito generale di miglioramento continuo delle attività, della comunicazione e coinvolgimento della famiglia nel prendersi cura del paziente anche per quanto riguarda i bisogni alimentari, si è sviluppato un nuovo gruppo di lavoro dedito all'alimentazione in TCSE.

Tale gruppo avviava un percorso di incontri di lavoro con il responsabile dell'UOSD Centro Nutrizionale, le dietiste e il responsabile della cucina dietetica.

Gli aspetti nutrizionali affrontati da tale gruppo di lavoro sono stati:

Valutazione critica del menù in uso;

Valutazione della possibilità di utilizzare monoporzioni;

Possibilità di migliorare la "presentazione" dei piatti;

Valutazione della possibilità di utilizzare Nutriini tramite sondino naso gastrico (SNG). Si tratta di una dieta polimerica, nutrizionalmente completa, normocalorica (1 kcal/ml), pronta per l'uso, priva di glutine.

Possibilità di introdurre una cartella educativa alimentare.

Inoltre il gruppo si poneva come scopo anche la revisione dell'argomento "alimentazione" dal punto di vista della qualità e varietà dei cibi. Veniva ideato un questionario da somministrare ai piccoli pazienti (con particolare rife-

rimento agli stranieri) per investigare sulle loro abitudini alimentari, utilizzando tre semplici quesiti:

- Quali sono gli alimenti che ti piacciono di più?
- Cosa mangi abitualmente a casa?
- Cosa vorresti mangiare in ospedale?

Risultati

Dalle risposte ottenute sono innanzitutto emerse chiaramente le tipologie di menù maggiormente gradite ai piccoli pazienti quali patate, prosciutto, cotoletta, pollo arrosto, gnocchi. L'elaborazione delle risposte date dai pazienti stranieri ha permesso di conoscere meglio le loro abitudini alimentari, risultate ovviamente totalmente differenti dalle usuali, per motivi culturali e religiosi. Ci siamo resi conto che quest'ultimo aspetto era stato per molto tempo sottovalutato e che probabilmente era causa di un processo di rialimentazione più difficile che comportava un prolungamento significativo dell'ospedalizzazione. La globalità dei risultati ottenuti è stata elaborata e commentata nel corso un incontro dedicato, nel quale si è chiaramente evidenziata l'esigenza di variare gli alimenti introducendo cibi più saporiti, più compatibili con i gusti dei pazienti. Si è poi definita la necessità di iniziare ad utilizzare le monoporzioni (sale, formaggio, olio e condimenti vari) e di introdurre i cibi liofilizzati a bassa carica microbica (pesto, zuppe). Ci siamo resi conto che anche l'aspetto estetico e le modalità di "presentazione" dei piatti sono importanti per i bambini e pertanto si sta cercando di lavorare anche su questo aspetto. Per i bambini stranieri, grazie al lavoro del personale della cucina dietetica in collaborazione

con alcune mamme, è stato creato un libretto di ricette di varie nazionalità, suddivise in primi piatti e minestre, secondi piatti di carne e di pesce. Per quanto riguarda la nutrizione enterale associata alla somministrazione di nutrizione parenterale totale, che secondo alcune esperienze consentirebbe il mantenimento in attività degli enterociti con conseguente più rapida ripresa alimentare, abbiamo preferito soprassedere perché la procedura è stata ritenuta eccessivamente invasiva, con rischi correlati di tipo traumatico e infettivo. Anche nella nostra esperienza la globalità dei dati ottenuti ha confermato che i tempi di ripresa dell'alimentazione non possono essere rigidamente standardizzati e che in ogni caso vanno pertanto adattati al singolo paziente.

Conclusioni

Il percorso del gruppo di lavoro si è concretizzato in alcune modifiche alimentari che a nostro parere sono risultate di fondamentale importanza quali 1) l'introduzione delle monoporzioni, 2) la creazione di un menù più vario, 3) l'inserimento di nuovi alimenti per i pazienti stranieri, 4) fornire la possibilità di compilare un menù settimanale personalizzato. Tra i nostri prossimi obiettivi vi è la creazione di una cartella educativa alimentare che, affrontando in maniera personalizzata tutte le problematiche alimentari del singolo paziente, permetta di dare un maggiore benessere psico-fisico al bambino e conseguentemente, alla sua famiglia, rendendo più accettabile la degenza e, possibilmente, riducendo i tempi di ospedalizzazione.

S. Botti

ASMN-IRCCS Reggio Emilia

Il supporto nutrizionale nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. Survey multicentrica GITMO

Background

La Malnutrizione nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE può insorgere rapidamente, specie dopo MAC e in assenza di sostegno. E' in grado di incidere negativamente su Mortalità e Morbilità post TCSE e i suoi effetti persistono a lungo. Le LG internazionali indicano che l'approccio debba essere di tipo Multidisciplinare, attraverso l'ausilio di Team Nutrizionali (NT) che si occupino del Processo di Supporto Nutrizionale con l'obiettivo di rendere l'intervento Metabolico parte integrante delle Terapie di Supporto al paziente. Il Supporto Nutrizionale (NS) è un processo dinamico che si configura in diverse fasi: Screening e Valutazione Formale dello stato nutrizionale, realizzazione di un adeguato piano di trattamento, monitoraggio, rivalutazione ongoing della strategia, termine del trattamento e follow up.

Obiettivi

Fotografia della realtà di approccio al Supporto Nutrizionale nei PT GITMO

Verifica della compliance con le raccomandazioni delle maggiori Linee Guida Internazionali.

Materiali e Metodi

Questionario multicentrico su piattaforma Google Drive. Screening e Valutazione Formale (4 domande); Piano di Trattamento (3 domande); Monitoraggio (6 domande); Counselling Nutrizionale (6 domande); Metodiche di supporto (8 domande).

Risultati

Hanno risposto 15 PT GITMO di cui 13 solo Pediatrici (100%) e 2 Misti adulti/pediatrici. Nel 47% non esiste

una linea guida per lo screening nutrizionale pre TCSE, il 40% non esegue screening, il 7% solo all'ingresso. Lo screening è affidato all'anamnesi, valutazioni antropologiche ed ematochimiche, solo 5 Centri utilizzano strumenti o indici specifici nutrizionali. Nel 100% degli ospedali sono presenti specialisti di riferimento (27% Team Nutrizionali) ma solo in 2 Centri su 15 vengono coinvolti nelle attività di screening. Nel 47% dei CIC non esiste una LG interna per gli interventi e in 2/3 (67%) le decisioni sul piano di supporto vengono prese dal personale dell'ematologia. Il 47% dei centri non attua piani di monitoraggio nutrizionale, il 40% non registra quanto assunto durante i pasti e il 73% dei centri non possiede un protocollo di monitoraggio, 3 su 15 utilizzano indici specifici. Il 40% dei centri esegue follow up nutrizionale routinario, il 47% solo al bisogno. Il Counselling Nutrizionale viene eseguito prevalentemente durante il ricovero e se il paziente ne necessita (73%) principalmente da personale del reparto, solo 1 Centro esegue Counseling routinariamente. Nel 33% dei CIC non esiste materiale informativo per il paziente. Nel 46% non viene chiesto il parere del paziente/famigliare nella scelta del supporto, solo 1 Centro somministra consenso informato. I CIC utilizzano prevalentemente (87%) dieta orale standard a BCM, il 13% non consente dieta orale in alcune fasi del trattamento. In caso di necessità vengono utilizzate in prima linea PN (87%) e IVN (13%), il 73% non utilizza Immunonutrienti, il 40% utilizza TF solo in specifiche condizioni cliniche e il 27% non utilizza ONS.

Conclusioni

I risultati sono suggestivi di un grande polimorfismo nell'approccio ai pro-

blemi di NS anche nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE, indicativo della mancanza di chiarezza sui percorsi, di una scarsa compliance con le indicazioni delle LG internazionali e di un interesse sommario evidenziato dalla scarsità di percorsi strutturati, protocolli, procedure o istruzioni operative in materia. In molti ospedali è presente un Team Nutrizionale o uno specialista di riferimento ma il loro coinvolgimento è

molto marginale e poco incisivo sulle scelte. Si evidenzia poca propensione alla multidisciplinarietà, al counseling e al coinvolgimento dei CG. Le scelte rimangono prerogativa del Medico Onco-Ematologo. PN è ancora la tecnica “padrona” per il NS anche al paziente pediatrico sottoposto a TCSE, poco interesse verso EN, che viene utilizzata solo in determinati setting, e Immunonutrizione.