



Airfa
Associazione Italiana per la Ricerca
sull'Anemia di Fanconi

Anemia di Fanconi

Linee guida per la diagnosi e la gestione

QUARTA EDIZIONE

2016



Associazione Italiana per la Ricerca
sull'Anemia di Fanconi

L'AIRFA (Associazione Italiana per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi), fondata a Napoli nel 1989, promuove la ricerca sull'Anemia di Fanconi per migliorare le condizioni di vita dei pazienti. L'AIRFA finanzia: progetti di ricerca in Italia e all'estero, mediante l'erogazione di contratti di collaborazione per i ricercatori, l'acquisto di materiali reagenti ed attrezzature per la ricerca scientifica, l'organizzazione di riunioni scientifiche e divulgative. L'Associazione sponsorizza un incontro annuale per le famiglie, si occupa dell'assistenza e del sostegno psicologico ai pazienti e mantiene un costante rapporto con le altre Associazioni Fanconi nel mondo. L'AIRFA a tutt'oggi è l'unico organismo in Italia che raccoglie fondi per la ricerca sull'anemia di Fanconi e confida nell'aiuto di enti, imprese e benefattori privati per la realizzazione delle sue finalità istituzionali.

Attenzione. Le informazioni fornite in questo volume in merito ai farmaci, alle cure o ai prodotti non devono essere interpretate come istruzioni mediche o di validità scientifica. Consulti sempre il suo medico prima di intraprendere qualsiasi azione basata su queste informazioni.

Copyright© 1999, seconda edizione 2003, terza edizione 2008, quarta edizione 2016

Anemia di Fanconi: Linee guida per la diagnosi e la gestione

Un sentito riconoscimento va ad Edoardo Franco (Dottore Magistrale in Relazioni Internazionali presso l'Università degli Studi di Bologna e MA Candidate in Korean Studies presso la Academy of Korean Studies) affetto da questa rara patologia diagnosticata tuttavia in età adulta, che con grande interesse ed entusiasmo si è adoperato alla traduzione in lingua italiana della versione originale del testo, fornendone una fedele restituzione.

L'Airfa ringrazia **Isaia&Isaia**

ISAIA
NAPOLI



per aver permesso la pubblicazione e la distribuzione di questo volume



Queste linee guida per la gestione clinica dell'Anemia di Fanconi (FA - secondo l'acronimo inglese, AF secondo quello italiano) sono state sviluppate durante una conferenza tenutasi il 5 e 6 aprile 2013 a Herndon, Virginia (USA). Siamo fortemente debitori nei confronti della dottoressa Eva Guinan, per i suoi sforzi in qualità di moderatore della conferenza, per quello che ha fatto durante le tre passate edizioni di questa conferenza e per le sue abilità nell'aiutare i partecipanti a raggiungere il pieno consenso riguardante l'elaborazione di queste linee guida.

Ringraziamo tutti i partecipanti per aver messo a disposizione il proprio tempo e le proprie competenze nello sviluppo di queste linee guida. I nomi ed i contatti di tutti i partecipanti sono presenti nell'Appendice.

Queste linee guida sono pubblicate sul sito web www.fanconi.org

Il materiale contenuto in questo libro può essere ristampato con il consenso di Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

Caporedattore Laura Hays PhD

Redattori Dave Frohnmayer, JD
Lynn Frohnmayer MSW
Eva Guinan, MD
Teresa Kennedy, MA
Kim Larsen

Autore scientifico SciScripter S.r.l.

Indice

Introduzione	pag.	7
Capitolo 1 Diagnosi e valutazione	»	13
Capitolo 2 Diagnostica di laboratorio	»	31
Capitolo 3 Le anomalie ematologiche nei pazienti con Anemia di Fanconi.	»	47
Capitolo 4 Problematiche gastrointestinali, epatiche e nutrizionali	»	75
Capitolo 5 Anomalie della mano e del braccio	»	97
Capitolo 6 Le problematiche riguardanti le donne con Anemia di Fanconi: miglioramento della sopravvivenza e nuovi dilemmi	»	119
Capitolo 7 Disordini endocrinologici	»	137
Capitolo 8 Anomalie dell'udito e dell'orecchio nell'Anemia di Fanconi	»	167
Capitolo 9 Problematiche dermatologiche	»	183
Capitolo 10 Presa in carico della salute del cavo orale e dei denti	»	191
Capitolo 11 Il trapianto di cellule staminali emopoietiche	»	205
Capitolo 12 Follow-up a lungo termine post-trapianto	»	229
Capitolo 13 Nuove prospettive di cura con le cellule staminali	»	241
Capitolo 14 Tumori maligni della regione testa-collo nei pazienti con Anemia di Fanconi	»	251
Capitolo 15 Tumori solidi non della regione testa-collo nei pazienti con Anemia di Fanconi	»	267
Capitolo 16 Il paziente adulto con AF	»	275
Capitolo 17 La consulenza genetica	»	285
Capitolo 18 Problematiche psicosociali	»	307
Capitolo 19 Il processo di lutto e il ruolo del medico: la prospettiva di una madre	»	325
Capitolo 20 Check-list di gestione clinica	»	339
Abbreviazioni e termini importanti	»	353
<i>Appendice: Partecipanti e collaboratori</i>	»	361
Indice analitico	»	365

Introduzione

Anemia di Fanconi: Linee guida per la diagnosi e la gestione, quarta edizione, è il risultato di una *Consensus Conference* tenuta dal Fanconi Anemia Research Fund ad Herndon, Virginia (USA), il 5 ed il 6 aprile del 2013. Sostituisce le precedenti edizioni pubblicate nel 1999, 2003 e 2008. Queste linee guida sono pubblicate per i medici che si prendono cura dei pazienti con AF e per i pazienti e le famiglie che desiderano avere una gestione ottimale della patologia, aumentando la comprensione di tutti gli aspetti dell'AF, dei pareri dei medici e delle consulenze specialistiche.

Queste linee guida iniziano con informazioni dettagliate sulla diagnosi e la valutazione dell'AF. I capitoli seguenti esaminano i problemi di salute più specifici che possono riguardare le persone affette da AF, seguiti da due capitoli concernenti considerazioni psicosociali che possano coinvolgere il benessere della persona con AF e la sua intera famiglia. Le linee guida si concludono con un riepilogo completo di quanto precedentemente discusso e con i criteri diagnostici per i medici e medici specialisti.

Ove possibile, le seguenti linee guida si fondano sulla medicina basata sull'evidenza (*Evidence Based Medicine*). Qualora ci fosse carenza di dati adeguati a causa del numero limitato di pazienti, di un lasso di tempo non adeguato, o delle conoscenze attuali, le raccomandazioni sono basate sul consenso dell'opinione degli esperti. È stato fatto ogni sforzo per dare il giusto spazio a pareri medici discordanti in mancanza di evidenza scientifica e laddove il dibattito è ancora aperto. Tutti i capitoli sono stati sottoposti a revisione paritaria e descrivono le migliori pratiche in atto alla data di pubblicazione. Per evitare di essere eccessivamente prescrittivo, il titolo di questo libro è stato cambiato nella nostra ultima edizione da "Standard" a "Linee guida". Dalle discussioni in questa e nelle precedenti *Consensus Conferences*, gli autori si rendono conto della necessità di sviluppare un database clinico più robusto per raccogliere ulteriori elementi di prova su cui basare le proprie raccomandazioni.

Le conoscenze relative all'AF sono significativamente dall'ultima pubblicazione del 2008:

- Sono stati identificati almeno 16 geni AF. La comprensione delle interazioni tra i "pathways" molecolari è diventata sempre più complessa e sofisticata. La determinazione del genotipo e l'analisi della mutazione per ogni paziente hanno un'influenza diretta sull'appropriatezza di alcune scelte di trattamento e si prevede che questa informazione diventerà sempre più rilevante per la presa in carico del paziente.
- Stanno cominciando ad emergere predittori fenotipici e genotipici del decorso naturale e dell'outcome della malattia. Poiché i costi delle analisi genomi-

che complete continuano a diminuire, possiamo aspettarci lo sviluppo di più specifici e potenti metodi di diagnosi e, si spera, di terapie.

- L'identificazione del BRCA2 e altri geni AF legati alla suscettibilità al cancro al seno ha portato un afflusso di nuovi talenti scientifici e di interesse per il settore della ricerca sull'AF. La rilevanza di questi risultati per gli eterozigoti (portatori) è in corso di valutazione.
- Una crescente popolazione di adulti AF che sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche pone nuove problematiche di sorveglianza medica e di trattamento che comprendono i problemi sconosciuti dell'invecchiamento dei pazienti affetti da AF, gli effetti indesiderati di farmaci comunemente usati in medicina per adulti in persone con l'AF, ed il riscontro comune di un'anticipazione delle complicazioni post-trapianto nei pazienti con AF, con le incognite della modalità di presentazione differenti e della diversa tolleranza al trattamento.
- Con l'aumento della longevità dei pazienti con l'AF, la gestione del sovraccarico di ferro legato alle trasfusioni va presa in seria considerazione.
- Una serie di importanti pubblicazioni scientifiche sul ruolo delle aldeidi nell'AF ha notevolmente cambiato il focus di indagine della ricerca e della strategia terapeutica negli ultimi anni. Queste scoperte hanno un peso non solo sul dibattito in corso sul fatto che il danno al DNA sia il meccanismo biologico primario alla base della patologia, ma suggeriscono anche di volgere l'attenzione alla comprensione dell'importanza di limitare l'esposizione delle persone con l'AF agli aldeidi esogeni ed endogeni, tra cui l'alcool. Infine, questo campo della ricerca in rapida crescita, ha ispirato lo sviluppo di nuove terapie a base di piccole molecole e di altre forme di intervento che potrebbero diminuire i danni alle cellule staminali dei pazienti AF e/o sopprimerne la trasformazione maligna.
- La disponibilità della diagnosi genetica pre-impianto (PGD) per l'AF e per la determinazione dell'HLA fornisce una potenziale scelta per i genitori per assicurare un cordone ombelicale HLA-compatibile per il trapianto di cellule staminali.
- La valutazione dei pazienti AF adulti rivela una incidenza notevole e inquiante di carcinomi a cellule squamose (SCC), in particolare della testa e del collo e del tratto ginecologico. Ciò sottolinea la necessità di un monitoraggio continuo e la necessità di strategie di trattamento più efficaci durante tutta la vita del paziente.

Considerazioni generali

Come in passato, la *Consensus Conference* è stata guidata dalle seguenti considerazioni generali che costituiscono le fondamenta per le raccomandazioni più specifiche.

L'AF è una malattia genetica molto rara

- L'accuratezza della diagnosi è cruciale e richiede una competenza elevata.
- Comprendere la modalità di trasmissione della malattia è importante per eseguire ulteriori test genetici sui fratelli; per trovare donatori compatibili; per l'identificazione del genotipo a scopo di prevedere l'insorgenza di sintomi e le loro conseguenze; per la pianificazione familiare (compresa la PGD); per la selezione delle persone idonee ad essere incluse in studi clinici di terapia genica sull'AF e, infine, per un'appropriata consulenza genetica alla famiglia.
- La competenza nel trattamento dell'AF deve essere altamente specializzata e ad oggi è fortemente concentrata in pochi centri di fondamentale importanza. Molte persone con l'AF non hanno accesso a tali competenze a livello locale, ma l'uso di reti di riferimento e la cooperazione tra gli specialisti dovrebbe contribuire a fornire cure adeguate.

L'AF è una malattia cronica complessa

- È necessaria una ben orchestrata assistenza multidisciplinare tra diverse specialità mediche e chirurgiche per un adeguato monitoraggio e un corretto trattamento dei pazienti con AF.
- Per guidare le scelte di trattamento per i pazienti con l'AF in futuro sono richiesti studi clinici o almeno la raccolta di dati longitudinali.
- Per i pazienti adulti con AF, il passaggio da un contesto di trattamento pediatrico a uno degli adulti e dalla presa in carico da parte dei genitori alla cura di sé, presenta particolari ed importanti sfide che richiedono una gestione accurata.

L'AF deve essere considerata una malattia multi-sistemica

- Il nome del disturbo, Anemia di Fanconi, può disorientare sia i medici che i pazienti, in quanto le manifestazioni ematologiche dell'AF non sono l'unico (o spesso anche il più importante) problema per le persone affette.
- Il fenotipo dell'AF è abbastanza variabile e può portare a fare una diagnosi errata o a non riuscire a fare diagnosi. Il monitoraggio del paziente deve essere multidisciplinare e includere la valutazione dell'udito, la valutazione del sistema endocrino e di problemi del tratto gastrointestinale e la sorveglianza a lungo termine del possibile sviluppo di tumori.
- Per la maggior parte delle persone con l'AF, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è la terapia definitiva per risolvere la disfunzione midollare. Di conseguenza, il coinvolgimento precoce di un importante centro trapianti esperto in trapianti su pazienti con l'AF e con un team di consulenza multidisciplinare si rivela essere la scelta ottimale.

Le persone malate di AF sono soggetti a rischio di sviluppare tumori

- Un attento monitoraggio, soprattutto per l'alta incidenza di SCC, è da prendere fortemente in considerazione per tutta la vita della persona AF, anche post-trapianto.
- L'instabilità genetica intrinseca delle cellule AF fa sì che l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, agli agenti cancerogeni ambientali ed agli agenti chemioterapici possa comportare rischi particolari per le persone con AF. Di conseguenza, l'esposizione ai raggi-X a scopo diagnostico oppure alcuni test medici effettuati di routine o alcuni agenti possono avere bisogno di essere limitati o utilizzati con grande cautela. Così, scelte di vita come il fumo e il consumo di alcool potrebbero avere gravi conseguenze negative, oltre quelle riscontrate nella popolazione generale.

L'AF è una malattia che comporta difficoltà psicosociali

- Le pressioni sui pazienti, sui genitori e fratelli per un periodo di tempo prolungato possono essere di grande importanza, soprattutto nel caso in cui sono più familiari ad essere affetti.
- Le persone con l'AF, le loro famiglie e chi se ne prende cura devono essere sensibili alle problematiche dei costi, dell'accuratezza e della disponibilità delle consulenze mediche e familiari ed al trauma emotivo, significativo e continuo, derivante da questa diagnosi.
- Gli adulti affetti da AF sperimentano problemi ben distinti, e le loro preoccupazioni psicosociali stanno emergendo come un campo d'indagine distinto.

La diagnosi di base ed i molti farmaci spesso necessari per il trattamento della malattia possono esporre i pazienti AF a particolari rischi di reazioni pericolose ai farmaci

- Il medico di famiglia e lo specialista devono costantemente coordinare le prescrizioni dei farmaci ed evitare che il paziente ne assuma troppi.

Gli autori riconoscono che una percentuale significativa di famiglie colpite dall'AF si rivolge e fa uso della cosiddetta “medicina alternativa”

- Accettiamo questo approccio, ma allo stesso tempo chiediamo alle famiglie di essere aperte con i loro medici nel discutere quali pratiche alternative stiano utilizzando, in quanto possono emergere terapie efficaci che devono essere condivise. Tuttavia, si avverte che devono essere identificate tossicità imprevedibili e interazioni farmacologiche.

Siamo orgogliosi di queste linee guida e speriamo profondamente che esse possano essere di grande aiuto ai pazienti che hanno questo grave disturbo che mette la loro vita a rischio. Accogliamo con favore i commenti che possono influire sui futuri miglioramenti nella cura e nel trattamento dell'Anemia di Fanconi.

A nome dell'Airfa, ringraziamo profondamente i numerosi autori ed editori che hanno contribuito a questo lavoro. La nostra gratitudine speciale va alle persone affette da AF ed alle loro famiglie. La gravità di questa condizione ispira i nostri sforzi e la fervida speranza di una cura, motiva l'urgenza del nostro lavoro collettivo. Infine, i notevoli progressi nella comprensione della biologia dell'AF rinfrancano il nostro ottimismo riguardo un continuo miglioramento dei risultati clinici.

DAVE FROHNMAYER, JD

President Emeritus and Professor of Law

University of Oregon

Co-founder, Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

Advisor to the Board of Directors

EVA GUINAN, MD

Moderator, Consensus Conference

Director of Translational Research, Dept. of Radiation Oncology

Dana-Farber Cancer Institute

Director, Reactor Program, Harvard Catalyst

Professor of Radiation Oncology

Harvard Medical School

JEFFREY M. LIPTON, MD, PhD

Chief, Pediatric Hematology/Oncology and Stem Cell Transplantation

Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center of New York

Professor of Pediatrics and Molecular Medicine

Hofstra North Shore-LIJ School of Medicine

Investigator and Professor, Elmezzi Graduate

School of Molecular Medicine

The Feinstein Institute for Medical Research

Diagnosi e valutazione

Questo capitolo è diviso in due sezioni: la sezione “Background Scientifico” utilizza un linguaggio tecnico per descrivere efficacemente la genetica e la biochimica dell’AF per gli specialisti ed i medici.

La sezione “Diagnosi” è indirizzata ai medici e alle famiglie.

Introduzione

L’Anemia di Fanconi (AF) è ereditata principalmente come una malattia autosomica recessiva, anche se in circa il 2% di tutti i casi (1 su 16 genotipi noti) è trasmessa come condizione recessiva X-linked (legata al cromosoma X).

Questo capitolo esplora i processi molecolari e genetici tramite i quali nell’AF si sviluppano condizioni come l’insufficienza del midollo osseo, la leucemia, il carcinoma a cellule squamose, alterazioni endocrine, malformazioni congenite da lievi a gravi⁽¹⁻³⁾.

In generale, queste condizioni derivano da mutazioni genetiche che causano instabilità cromosomica e riducono la capacità delle cellule nel riparare i danni al DNA. Ad oggi, le mutazioni associate all’AF sono state identificate in 16 geni.

Alcuni pazienti AF non hanno mutazioni nei geni noti, quindi più geni, probabilmente, saranno scoperti nei prossimi anni.

La stima spesso citata della frequenza di un portatore AF di 1 su 300 è stata recentemente rivista ad 1 su 181 per il Nord America e 1 su 93 per Israele. Specifiche popolazioni hanno mutazioni fondatrici con un riscontro più frequente dei portatori (meno di 1 ogni 100), tra queste vi sono gli ebrei Ashkenazi (FANCC, BRCA2/FANCD1), i Nord-europei (FANCC), gli Afrikaners (FANCA), i Neri sub-sahariani (FANCG), e gli Zingari spagnoli (FANCA) ed altre popolazioni come specificato nel capitolo 17⁽⁴⁾.

Background scientifico

I geni FA e i “pathways” di risposta ai danni del DNA

I prodotti di almeno 16 geni associati all’AF interagiscono in una risposta unitaria che si svolge nella cellula dopo l’esposizione al danno del DNA, cioè un “pathway di risposta ai danni al DNA” (Figura 1 e Tabella 1)⁽⁵⁻⁷⁾. Poiché questo pathway include i due geni associati principalmente al cancro del seno, BRCA1 e BRCA2/FANCD1, sarà indicato qui come “FA/BRCA pathway”.

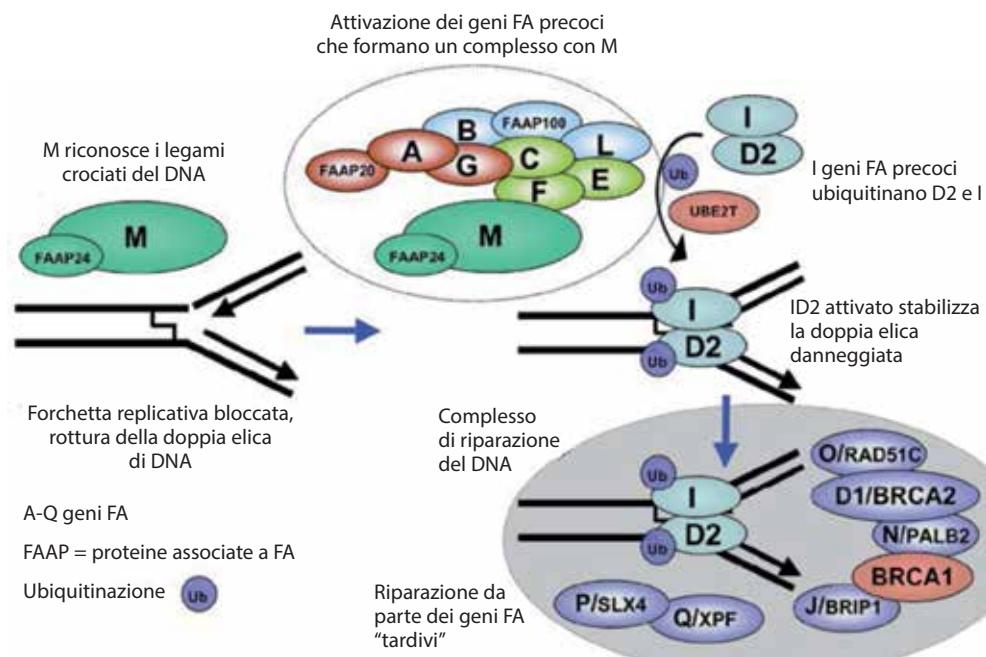


Figura 1 - Pathway di risposta al danno al DNA, che collega i pathways FA e BRCA.

Tabella 1 - Geni e prodotti genici dell'Anemia di Fanconi

Gene	Locus	DNA genomico kB	cDNA kB	Numero di esoni	Proteine kD	Ammino-acidi	% appross. pazienti	Genetica
FANCA	16q24.3	80	5.5	43	163	1455	60	AR
FANCB	Xp22.31	30	2.8	10	95	859	2	XLR
FANCC	9q22.3	219	4.6	14	63	558	14	AR
FANCD1 (BRCA2)	13q12.3	70	11.4	27	380	3418	3	AR
FANCD2	3p25.3	75	5.0	44	162	1451	3	AR
FANCE	6p21.3	15	2.5	10	60	536	1	AR
FANCF	11p15	3	1.3	1	42	374	2	AR
FANCG (XRCC9)	9p13	6	2.5	14	70	622	9	AR
FANCI (KIAA1794)	15q25-26	73	4.5	38	150	1328	1	AR
FANCI (BRIP1)	17q22.3	180	4.5	20	150	1249	3	AR
FANCL (PHF9/ POG)	2p16.1	82	1.7	14	43	375	< 1	AR
FANCM (Hef)	14q21.3	250	6.5	22	250	2014	< 1	AR
FANCN (PALB2)	16p12.1	38	3.5	13	130	1186	< 1	AR
FANCO (RAD51C)	17q25.1	42	1.3	9	42	376	< 1	AR
FANCP (SLX4)	16p13.3	26.6	5.5	15	200	1834	< 1	AR
FANCQ (XPF/ ERCC4)	16p13.12	39.2	6.8	11	104	916	< 1	AR

Riquadro 1 Parole e frasi utili
Genotipo. Si riferisce a un insieme specifico di variazioni nei geni o al corredo genetico. Può anche essere usato per descrivere un particolare tipo di cancro.
Una malattia autosomica recessiva si manifesta clinicamente quando una persona eredita due copie di un gene anomalo: una copia dalla madre e l'altro dal padre. È recessiva perché la persona deve ereditare entrambe le copie per sviluppare la malattia. Il gene in questione si trova in uno dei cromosomi numerati da 1 a 22, conosciuti come autosomi .
Una condizione recessiva X-linked implica che le femmine devono ereditare due copie di un gene anormale per sviluppare la malattia, mentre per i maschi è sufficiente eritarne solo una copia. Questo perché i maschi hanno un solo cromosoma X mentre le femmine ne hanno due.
La frequenza dei portatori è la proporzione di individui che hanno nel loro DNA una singola copia di un gene anormale di una malattia autosomica recessiva. I portatori di solito non sviluppano la malattia, ma possono trasmettere una copia del gene anomalo ai loro figli.
Una mutazione fondatrice è un cambiamento genetico che è presente in una popolazione per diverse generazioni.
Le mutazioni bialleliche sono cambiamenti genetici che si trovano in entrambe le copie (alleli) dello stesso gene.
Le mutazioni ipomorfiche sono cambiamenti che fanno sì che il prodotto del gene perda solo parzialmente la propria funzione.

Poiché ogni paziente ha, in genere, un solo gene FA contenente mutazioni bialleliche (*), i pazienti possono essere assegnati a gruppi di complementazione: da FA-A a FA-Q. Questi gruppi sono definiti dall'assenza di un prodotto del gene normale nelle cellule, anche se la mutazione (o le mutazioni) specifica in tale gene non è nota (o non sono note). Nel 2013, in un primo paziente (femmina) sono state riscontrate mutazioni bialleliche nel gene BRCA1, che svolge un ruolo importante nella riparazione del DNA ed è fortemente associato ad una suscettibilità al cancro al seno e alle ovaie. Questo paziente aveva una mutazione missense ipomorfica (nota come p.Val1736Ala), presentava bassa statura, microcefalia (testa anormalmente piccola), ritardo dello sviluppo, esordio precoce del cancro ovarico e significativa tossicità da chemioterapia. Tuttavia, anche

(*) Con una sola eccezione: vi è stato un unico rapporto pubblicato di un paziente FANCM che ha anche due mutazioni germinali in FANCA⁽⁸⁾.

Riquadro 2
Gruppi di complementazione

Generalmente, un **gruppo di complementazione** è definito come una “linea cellulare di riferimento” (cioè, una linea di cellule coltivate in laboratorio con un genotipo ben precisato) che non è funzionalmente corretta dalla fusione con altre cellule dello stesso gruppo di complementazione, perché entrambe le cellule hanno difetti nello stesso gene recessivo (o negli stessi geni recessivi) e quindi non possono “complementars” reciprocamente (cosa che avverrebbe normalmente).

Le cellule di pazienti FA possono essere classificate in sotto-categorie note come **gruppi di complementazione** senza sapere di quali geni difettosi o mutazioni del DNA il paziente sia portatore. Questo può essere fatto fondendo le cellule del paziente con le cellule di riferimento per un particolare gruppo di complementazione, o esprimendo un normale (“wild-type”) cDNA del gene specifico che definisce il gruppo di complementazione. Quest’operazione è di solito eseguita in un laboratorio utilizzando vettori virali o plasmidi.

Ogni **gruppo di complementazione** è contraddistinto da un difetto (o difetti) in entrambi gli alleli, o copie, di un particolare gene FA. Quindi, gli individui che appartengono al gruppo di complementazione FA gruppo A (noto come FA-A) hanno almeno una mutazione da perdita di funzione in ogni allele del gene **FANC A**, mentre gli individui che appartengono al gruppo di complementazione B (FA-B) hanno una mutazione nel gene **FANC B** situato sul cromosoma X. Con l’eccezione di **FANC B**, i pazienti appartenenti allo stesso gruppo di complementazione hanno quindi “mutazioni recessive bialleliche” nello stesso gene FA.

se BRCA1 è una parte essenziale della “pathway” FA/BRCA, non è attualmente considerato un vero gene FA⁽⁹⁾.

In Figura 1 è mostrato un modello semplificato per descrivere i ruoli delle proteine FA nella risposta al danno del DNA indotto da agenti che causano un legame covalente delle due eliche del DNA (detto DNA *Interstrand Crosslinks* (ICLs) (per approfondimenti vedere)^(5,10-12). Dopo il riconoscimento da parte di FANCM e la proteina FAAP24 FA-associata del danno al DNA, le proteine prodotte da otto geni FA (FANCA/BC/E/F/G/L/M) costituiscono il complesso FA-core, che facilita l’attivazione della “pathway” tramite la monoubiquitinizzazione delle proteine FANCD2 e FANCI. Queste due proteine attivate si legano a formare un dimero (ID2), che stabilizza la forchetta replicativa del DNA bloccata e poi a sua volta interagisce nei foci di riparazione nucleare con i prodotti a valle dei geni FA nel pathway di riparazione FA/DNA BRCA. La riparazione del danno è quindi ottenuta tramite le proteine FA “tardive” in cooperazione con proteine di altri pathways di riparazione del DNA (non mostrate in Figura 1).

► È bene sapere

Il DNA forma una struttura a doppia elica che sembra una scala di corda attorcigliata. Quando la doppia elica viene srotolata in modo che possa essere copiata, dà luogo ad una biforcazione a Y chiamata **forchetta replicativa**.

Il processo di replicazione del DNA può essere interrotto da legami crociati (cross-links in inglese), che si possono formare fra le basi sullo stesso lato dell'elica (**legami crociati intraelicoidali o intrastrand**) o su eliche opposte (**legami crociati interelicoidali o interstrands**).

Due agenti chimici che formano legami crociati sono utilizzati nei test di screening per l'AF sono la mitomicina C (MMC) e diepossibutano (DEB).

Il pathway FA/BRCA è stato chiarito quasi nella sua interezza attraverso lo studio della genetica FA e da studi biochimici nelle cellule FA. Inoltre, mutazioni costituzionali (ereditarie) in almeno sei dei geni a valle FA, FANCD1/BRCA2, FANCI/BRIP1, FANCN/PALB2, FANCI/RAD51C, FANCP/SLX4 e FANCQ/XPF, sono stati associati con il cancro del seno/ovaie, del pancreas, e ad altri tumori negli individui eterozigoti. In questi individui la perdita del secondo allele wild-type si verifica durante la loro vita in una cellula somatica (non riproduttiva) e poi porta a trasformazioni maligne (cancerose) ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

► È bene sapere

Un **individuo eterozigote** è una persona portatrice di due diverse copie di un gene: una copia normale e una copia mutata. Con l'espressione "wild-type" ci si riferisce alla copia normale, non mutata, di un gene.

L'**analisi di complementazione** con i metodi delle cellule somatiche si riferisce allo studio delle cellule non riproduttive di un paziente per determinare a quale gruppo di complementazione (definito da un singolo gene FA) il paziente potrebbe appartenere.

La **citometria a flusso** è una tecnica di laboratorio in cui le singole cellule in soluzione sono utilizzate per diagnosticare tumori del sangue ed altre condizioni. Questa tecnica può separare, contare e valutare cellule con caratteristiche distinte.

Il **Western blot** è una tecnica di laboratorio che consente di identificare proteine in estratti cellulari in base alla loro dimensione e movimento in un campo elettrico.

Tecniche scientifiche usate per la diagnostica

Sebbene la tecnica NGS (next-generation sequencing), descritta in dettaglio nel capitolo 2, sia attualmente disponibile come procedura diagnostica standard di routine per i pazienti nella maggior parte dei paesi sviluppati, l'analisi di complementazione in cellule somatiche ha rappresentato il riferimento su cui si è

basata la distinzione di specifiche lesioni genetiche/gruppi di complementazione ed è ancora utilizzata in diversi Paesi. In questa tecnica, le cellule di un paziente FA sono testate con vari metodi in coltura per identificare il gene che corregge l'ipersensibilità della cellula FA agli agenti che provocano danno al DNA. Inizialmente, questo è stato fatto fondendo cellule FA con difetti sconosciuti con cellule di riferimento di pazienti con un noto difetto genetico FA o gruppi di complementazione definiti, ottenendo cellule ibride, nelle quali le cellule FA sconosciute crescevano normalmente se corrette (o “complementate”) con i geni FA conosciuti⁽⁵⁾.

Un metodo più recente – l'unico certificato per uso clinico negli Stati Uniti (anche se usato in clinica e nella ricerca in tutto il mondo) – è la trasduzione/infezione delle cellule FA sconosciute con vettori retrovirali che esprimono normali proteine FA “wild-type”⁽¹⁶⁾. Le cellule del paziente possono essere sia linfoblasti EBV trasformati, fibroblasti primari o trasformati della cute o del midollo osseo, o cellule T primarie da sangue periferico o da midollo osseo. La lettura dell'analisi di complementazione retrovirale può essere eseguita con qualsiasi tipo di metodica di analisi cellulare o biochimica. L'approccio certificato in clinica utilizza la citometria a flusso per determinare la correzione dell'arresto di G2/M in cellule trattate con agenti che danneggiano il DNA⁽¹⁷⁾. Ogni retrovirus contiene solo uno dei geni FA. Malgrado i geni FA “precoci” (FANCA, -B, -C, -E, -F, -G, e -L, ma non -M) siano più facili da esprimere, esistono anche vettori per gli altri geni e sono stati già utilizzati per scopi di ricerca.

In alternativa, o se la correzione non si verifica con questi vettori, un “Western blot” può essere eseguito per identificare FANCD2 o proteine FANCD2-monoubiquitinate e quindi per determinare se il gene FA mutato sia: 1) “upstream” cioè a monte rispetto a FANCD2, per cui la mutazione coinvolgerebbe geni che codificano per proteine del complesso necessario per l'ubiquitinazione di FANCI e FANCD2, o lo stesso FANCD2; o 2) “downstream”, cioè a valle rispetto a FANCD2, per cui le mutazioni potrebbero coinvolgere FANCD1/BRCA2, FANCJ/BRIP1, FANCN/PALB2, Fanco/RAD51C, FANCP/SLX4, o FANCQ/XPF⁽¹⁸⁾. Come mostrato in Figura 2A, mutazioni nel complesso FA-core coinvolgenti geni “precoci” (a monte di FANCD2) portano ad avere in Western Blot ad una singola banda di proteine FANCD2 (D2-S = short), mentre le mutazioni nei geni tardivi FA, cioè a valle di FANCD2, sono associate alla normale monoubiquitinazione di FANCD2 e quindi si osserva in Western blot sia la banda D2-L (= long) che la banda D2-S. A questo punto, la classificazione di un paziente come avente difetti di un gene FA “tardivo” può essere basata sulla ipersensibilità delle cellule al test di rottura cromosomica dopo esposizione ad agenti danneggianti il DNA e la presenza di un Western blot FANCD2 normale. Almeno una delle mutazioni in pazienti FANCD2 è ipomorfica e associata ad una certa funzionalità della proteina residua⁽¹⁹⁾. Pertanto, la proteina residua FANCD2 può essere rilevato con il “Western blot” di tutte le cellule del paziente FANCD2 con esposizioni più lunghe. Difetti di FANCI sono associati a ridotti

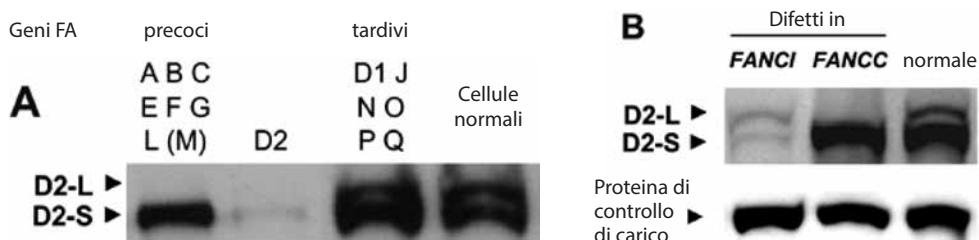


Figura 2 - “Western blots” di FANCD2 per identificare un difetto nel “pathway” FA/BRCA.

livelli di proteina FANCD2⁽²⁰⁾, anche se la monoubiquitinazione della proteina residua FANCD2 può essere rilevata (Figura 2B).

Ognuna di queste analisi di complementazione dovrebbe essere confermata per scopi clinici e per correlare genotipo-fenotipo trovando la mutazione (o mutazioni) nel gene FA identificato in questi studi e confermando definitivamente il gruppo di complementazione.

Diagnosi

Screening diagnostico

► È bene sapere

Le **cellule staminali ematopoietiche** sono cellule del sangue uniche che si trovano nel midollo osseo e nel cordone ombelicale. Queste cellule sono immortali per la loro capacità di auto-rinnovamento e possono dare origine ad una qualsiasi dei vari tipi di cellule del sangue presenti nel corpo.

In una persona con **mosaicismo somatico ematopoietico**, alcune cellule del sangue sono geneticamente diverse dalle altre. Nell'AF, il mosaicismo è principalmente usato per descrivere quelle cellule in cui avviene una mutazione spontanea che corregge il gene FA difettoso ripristinando la normale sequenza di DNA nelle cellule staminali o nei linfociti T.

L'esperienza di ematologi che hanno familiarità con l'AF suggerisce che nonostante la maggior parte degli individui manifesti la condizione nei primi anni di vita, un numero significativo di pazienti la manifesta dopo l'infanzia. Si può trattare di pazienti in cui non è stata fatta diagnosi o è stata formulata una diagnosi errata, oppure di pazienti in cui la diagnosi viene fatta in concomitanza allo sviluppo di una leucemia o un tumore solido o addirittura in seguito alle analisi per diventare un donatore per il trapianto di cellule staminali. Per alcuni pazienti, il mosaicismo somatico ematopoietico può risultare in un fenotipo ematologico meno grave così da mascherare la diagnosi. L'imperativo è quello di elaborare un “indice di sospetto” che possa portare ad una diagnosi precoce di AF in tutti i pazienti. È essenziale che i futuri genitori abbiano l'opportunità

ed il beneficio di fare una scelta riproduttiva consapevole attraverso la consulenza genetica per evitare le conseguenze di una mancata diagnosi di AF in modo tempestivo. In effetti, la consulenza genetica è fondamentale a causa del rischio del 25% di AF in ogni gravidanza (50% per il FANCB X-linked).

Senza essere giudicante o prescrittiva, la diagnosi precoce offre opportunità per la pianificazione familiare, la diagnosi prenatale, e la diagnosi genetica pre-impianto, se desiderato dalla coppia/famiglia (per ulteriori informazioni, vedere il capitolo 17).

Attualmente non esiste un'opzione di trattamento preventivo stabilita per ritardare o evitare le manifestazioni cliniche dell'AF, in particolare l'insufficienza midollare o lo sviluppo di tumori maligni. Tuttavia, ci sono diversi vantaggi che una diagnosi precoce/tempestiva può dare tra cui:

- Evitare complicazioni mediche derivanti da anomalie congenite associate non riconosciute.
- Porre fine all'odissea diagnostica sperimentata da un numero significativo di pazienti.
- Permettere un monitoraggio ed una gestione adeguata della malattia ematologica [anemia aplastica (AA), sindrome mielodisplastica (MDS), leucemia mieloide acuta (AML)].
- Modificare i protocolli per la radio e chemioterapia al fine di diminuire il rischio di gravi effetti collaterali in pazienti in cui eventuali neoplasie si presentino come primo segno clinico di AF.
- Offrire l'opportunità di apportare modifiche allo stile di vita per ridurre i rischi (ad esempio evitando di fumare, diminuendo l'esposizione alla luce del sole, l'uso di alcool o ambienti di lavoro insalubri).
- Prendere puntuali decisioni di pianificazione familiare alla luce di una menopausa precoce e di una limitata finestra di fertilità.

Ad esempio, si deve prendere in considerazione di pianificare eventuali interventi chirurgici in modo che vengano completati prima dello sviluppo di una significativa citopenia (cioè conta delle cellule del sangue anormalmente bassa). I medici possono anche offrire una mirata e intensificata sorveglianza sullo sviluppo di tumori ed interventi chirurgici precoci per i tumori solidi in modo da evitare chemio e radioterapie tossiche e non necessarie. Inoltre, gli esperti possono discutere una prognosi realistica prima dell'insorgenza di eventi avversi prevedibili.

La diagnosi precoce consente anche al paziente di avere il tempo per prendere in considerazione l'uso appropriato di opzioni terapeutiche, compreso il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, gli androgeni, i fattori di crescita ematopoietici, o terapie di supporto, riducendo al minimo il sovraccarico di ferro da trasfusioni di globuli rossi. Infine, le mutazioni possono essere identificate prima della successiva gravidanza nella famiglia, dando così ai genitori tempo per valutare le varie opzioni.

► È bene sapere

Il test della rottura (fragilità) cromosomica è spesso il primo test utilizzato per diagnosticare un paziente con AF. Questo test misura i tipi e tassi di rotture e riarrangiamenti trovati nei cromosomi delle cellule dopo l'esposizione ad agenti che creano cross-links del DNA. Inoltre il test mostra come i cromosomi si possono riparare dopo il danno procurato.

I test qui riportati (ad esempio, test di rottura dei cromosomi, le analisi di mutazione) sono descritti in dettaglio nel capitolo 2 che comprende anche un algoritmo per la diagnosi di laboratorio dell'AF. In generale, il test di rottura dei cromosomi che utilizza i linfociti T del sangue periferico è il test di screening per l'AF. I fibroblasti cutanei primari sono usati anche come un'alternativa di screening immediatamente disponibile, in particolare se le analisi delle cellule T sono ambigue o non danno un chiaro risultato riguardo all'affezione del paziente da AF, soprattutto in caso di dubbio di mosaicismo. Gli agenti che creano cross-links come la mitomicina C (MMC) e/o diepossibutano (DEB; a causa della sua tossicità come cancerogeno il DEB non è disponibile ovunque) sono utilizzati per indurre rotture cromosomiche e le cellule AF risultano più sensibili delle cellule normali a questi agenti. Uno o entrambi gli agenti sono utilizzabili, come descritto nel capitolo 2.

Tuttavia, è importante notare che il test diagnostico per l'AF fatto prendendo in esame le rotture cromosomiche come metodo di screening può indurre in confusione dal momento che altre problematiche genetiche possono essere associate all'ipersensibilità, seppur meno grave, a questi agenti. Queste problematiche genetiche, inclusa la sindrome da rotture cromosomiche di Nijmegen, sono elencate nel capitolo 2, Tabella 1.

I diversi motivi per cui è importante, per i pazienti e le famiglie, identificare le mutazioni del gene FA coinvolto sono descritte nel Riquadro 3. Una descrizione più dettagliata riguardante la consulenza genetica per l'AF è inclusa nel capitolo 17.

I progressi nella diagnostica molecolare insieme ad informazioni cliniche affidabili consentono ora correlazioni genotipo/fenotipo che possono rivelarsi preziose per aiutare il medico ad intraprendere una presa in carico adeguata al rischio. Nuove conoscenze riguardo la fisiopatologia dell'AF e di singoli polimorfismi dei geni detossificanti (per esempio, le aldeidi)⁽²¹⁾ possono essere associati a una migliore informazione sulla prognosi e a opzioni terapeutiche in futuro.

Correlazioni genotipo/fenotipo/esito

Le correlazioni tra genotipo e altre caratteristiche possono comportare difetti fisici alla nascita (fenotipo), difetti ematologici (fenotipo ematopoietico), e lo

Riquadro 3
Consulenza genetica e/o identificazione della mutazione

Per il paziente

Comprendere l'aspetto e le conseguenze (genotipo/fenotipo).

Informare sulle eventuali complicazioni e garantire una discussione sulle alternative terapeutiche (genotipo/esito).

Iniziare un regolare controllo clinico e sorveglianza.

Confermare un trapianto di cellule staminali da fratello donatore (SCT) che non abbia l'AF.

Per i membri della famiglia

Identificare fratelli affetti ma non ancora diagnosticati che sarebbero potuti essere considerati donatori SCT e che hanno bisogno di consulenza genetica e sorveglianza per le complicazioni da AF.

Identificare i portatori a rischio per le conseguenze sanitarie, tra cui il cancro (ad esempio, per gli ebrei Ashkenazi mutazioni FANCC IVS5 + 4 A > T, FANCD1/BRCA2, FANCJ/BRIP1, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4 e FANCQ/XPF mutazioni).

Per i futuri figli in famiglia

La diagnosi prenatale di una gravidanza pianificata.

La fecondazione *in vitro* (IVF) e la diagnosi genetica pre-impianto (PGD) per dare alla luce un bambino sano o identificare un fratello donatore di cellule staminali ematopoietiche, non affetto da AF ed HLA-compatibile.

sviluppo di cancro (esiti maligni), come mostrato nella Tabella 2. In generale, mutazioni "nulle", cioè con perdita di espressione del gene, portano ad un fenotipo più grave (ad esempio, anomalie congenite, esordio precoce d'insufficienza midollare e MDS/AML) rispetto ai fenotipi associati a mutazioni ipomorfiche. In particolare, i tassi più bassi di anomalie sono associate a mutazioni in FANCA e FANCC c.67delG (= 322delG) ⁽²²⁻²⁵⁾.

L'insufficienza midollare precoce si verifica più frequentemente nei pazienti con FANCA nullo, B, C IVS5 + 4A > T, F, G, e mutazioni D 219 ⁽²²⁻²⁵⁾, mentre la leucemia mieloide acuta (AML) è chiaramente associata a mutazioni di FANCD1/BRCA2, FANCN/PALB2, FANCA nullo, e probabilmente mutazioni FANCG ^(23, 25-28). Il confronto delle conseguenze fenotipiche della mutazioni omozigote IVS5 + 4A > T FANCC in pazienti ebrei Ashkenazi, clinicamente affetti in modo grave e in pazienti giapponesi, lievemente affetti, ha rivelato che anche fattori etnici sconosciuti svolgono un ruolo importante nelle manifestazioni cliniche dell'AF ^(22, 24, 25, 29). I tumori solidi più comuni nell'AF sono carcinomi della testa e del collo a cellule squamose (HNSCC) e l'SCC vulvare/vaginale ^(25, 30, 31).

Tabella 2 - Genotipo/fenotipo/esito (*)

Gene	Anomalie congenite	BMF	AML	Tumori cerebrali/tumore di Wilms	Bibliografia
A nullo	+	+	+		23, 25
A ipomorfo	Meno presenti	Più tardiva	Più tardiva		23
B	+				34-36
C IVS5 + 4A > T (former IVS4)	+	+	+		22, 24, 29
C c67delG	Meno presenti	Più tardiva	Più tardiva		22, 24, 25, 29
E	+				23, 37
F	+	+			23, 38
G		+	+		23, 25
L	+	+			39, 40
D2	+	+			19
D1/BRCA2	+++		+++	+++	25, 26, 32, 33, 41
N/PALB2	+++		+++	+	27, 28

(*) Include geni con ragionevole associazione ben documentata.

Abbreviazioni: BMF: insufficienza midollare. AML: leucemia mieloide acuta. +: frequenza relativamente alta in confronto agli altri genotipi. +++: frequenza molto alta in confronto agli altri genotipi.

Questi tumori **sembrano** essere più frequenti nei pazienti con genotipi FA che non muoiono precocemente per insufficienza midollare o AML, tuttavia questo può essere dovuto al fatto che questi pazienti sopravvivono di più e abbiano dunque modo di sviluppare questi tumori, piuttosto che ad una maggiore predisposizione. Altri particolari tumori solidi, il più delle volte medulloblastoma e tumore di Wilms, sono associati a mutazioni in FANCD1/BRCA2 e FANCN/PALB2^(27, 28, 32, 33). La Tabella 2 sarà ampliata quando i dati clinici di più ampie coorti saranno collegati ad informazioni genotipiche dettagliate.

Indice di sospetto

I difetti congeniti più frequenti evidenziati nei pazienti con AF, in frequenza variabile da circa il 50 al 20%, includono: iperpigmentazione cutanea; ipopigmentazione e macchie caffelatte; bassa statura; anomalie del pollice e del radio ed anomalie di testa, occhi, reni ed orecchie. Sebbene ci sia un bias insito al fatto che le anomalie sono riportate nei casi di AF certa pubblicati, l'elenco delle anomalie compilato nella Tabella 3 è una guida utile per la valutazione di un paziente il cui aspetto suggerisce una diagnosi di AF. Tuttavia, almeno il 25% dei pazienti AF noti hanno poche o nessuna di queste caratteristiche^(25, 42).

I pazienti con l'AF possono presentarsi con AA, MDS, singoli citopenie, o anemia macrocritica senza un'apparente spiegazione. Una diagnosi di AF dovreb-

be essere considerata in tutti i bambini e giovani adulti con anemia aplastica "acquisita" che risponde agli androgeni o non risponde all'ATG/ciclosporina A. È assolutamente indispensabile verificare se siamo in presenza di AF se è previsto un trapianto di cellule staminali, dato che un condizionamento standard per il trapianto di cellule staminali potrebbe tradursi in significativa morbilità e alti tassi di mortalità per i pazienti con AF.

Inoltre, i pazienti con AF sono esposti a un rischio particolarmente elevato di sviluppare tumori solidi specifici (ad esempio: della testa, del collo, dell'esofago, e carcinomi ginecologici a cellule squamose) e tumori al fegato, in particolare nei pazienti giovani senza che siano connessi ai comuni fattori di comune rischio virale o legati al consumo di alcool. In questi casi, il ruolo delle infezioni da papilloma virus umano (HPV) come fattore di rischio aggiuntivo nell'AF non è stato inequivocabilmente provato. Tuttavia, numerose esperienze con i due vaccini HPV attualmente disponibili sembrano indicare che la vaccinazione sia ben tollerata nei pazienti AF. Questo argomento è discusso in dettaglio nel capitolo 6.

Una diagnosi di AF deve essere considerata ed esclusa in pazienti con MDS/AML, tumori solidi, e di altri tumori maligni che sperimentano eccessiva sensibilità alla chemioterapia e/o radioterapia. La presentazione di tumori particolari che normalmente si sviluppano in età adulta in giovane età e in pazienti che non hanno i soliti fattori di rischio per un tipo specifico di cancro suggerisce la presenza di fattori genetici, come l'AF, ma anche la sindrome di Li Fraumeni o altre condizioni, alcune delle quali sono riportate nel capitolo 2, Tabella 1. Il mosaicismo somatico nei linfociti-T e nelle cellule staminali ematopoietiche, dovuto alla reversibilità di una mutazione ereditaria in un gene FA, si verifica in una minoranza di pazienti e dovrebbe essere considerato in tutti i pazienti giovani con le caratteristiche sopra descritte. Per rivelare il mosaicismo somatico i test al DEB o al MMC devono poi essere eseguiti utilizzando i fibroblasti cutanei primari. Il rischio di carcinoma della testa e del collo a cellule squamose è ancora più elevato nei pazienti con AF che hanno ricevuto un trapianto di midollo osseo, soprattutto in quei pazienti che hanno una malattia *graft-versus-host* cronica (GvHD) ⁽⁴³⁾.

Un numero significativo di pazienti con tumori associati all'AF – approssimativamente il 25% dei pazienti AF riportati – non erano consapevoli del fatto che avessero l'AF fino a quando non hanno sviluppato un cancro (e/o complicanze significative da un trattamento standard del cancro) ⁽³⁰⁾. Questi dati sottolineano la preoccupazione che la diagnosi di AF per i pazienti anziani possa essere sotto-estimata in modo significativo. La Tabella 3 fornisce una guida per determinare quali individui dovrebbero essere sottoposti a screening per l'AF.

Spesso non si considera che un test per l'AF dovrebbe essere eseguito se si manifestano rotture cromosomiche spontanee durante i test prenatali (ad esempio, villi coriali o amniocentesi), durante la valutazione delle condizioni genetiche post-natale e, possibilmente, in maschi e femmine con infertilità inspiegata.

Tabella 3 - Quali pazienti dovrebbero essere sottoposti a valutazione per l'AF?

Chi?	Caratteristica	Dettagli
Tutti i pazienti	Altezza	Bassa statura Microsomia
	Cute	Macchie caffelatte Alterazioni pigmentazione cutanea (ipo, iper)
	Arti superiori	Radio: assente, ipoplasico, polso radiale assente o debole Pollice: assente, ipoplasico, bifido, duplicato, rudimentale, attaccato solo da una piccola membrana, trifalangeo, lungo, basso impianto "digitalizzato" Eminenza tenar: piatta, assente Mano: assenza del primo metacarpo, clinodattilia, polidattilia Ulna: corta, displasica
	Scheletro	Testa: microcefalia, idrocefalia Volto: triangolare "da Uccello", dismorphica, ipoplasia della porzione centrale del volto Collo: deformità di Sprengel, Klippel-Feil, corto, attaccatura bassa dei capelli Colonna vertebrale: spina bifida, scoliosi, emivertebre, aplasia del coccige, strabismo, pliche epicantiche, ipotelorismo, ipertelorismo
	Occhi	Strabismo, cataratta, ptosi
	Rene	A ferro di cavallo, ectopico, pelvico, ipoplasico, displasico, assente, idronefrosi, idrouretere
	Gonadi, maschio, urologia	Ipogenitalismo, testicoli non discesi, ipospadia, micropene, testicoli assenti, infertilità
	Gonadi, femmine, ginecologia	Ipogenitalismo, utero bicolore, malposizione, ovaie piccole, menarca tardivo, menopausa precoce, infertilità
	Sviluppo	Ritardo mentale, ritardo dello sviluppo
	Orecchie	Sordità trasmissiva, neurosensoriale, mista Forma: anomalie del padiglione auricolare, displasico, atresico, condotto uditivo esterno stretto, anomalie degli ossicini dell'orecchio medio Linguaggio: ritardo nello sviluppo, non chiaro
Apparato cardiopolmonare		Cardiopatie congenite: dotto arterioso pervio, difetti del setto interatriale, difetti del setto interventricolare, coartazione, situs inversus, truncus arteriosus
Basso peso alla nascita		
Arti inferiori		Anche: lussazione congenita Piedi: sindattilia, anomalie delle dita, piedi torti
Apparato gastrointestinale		Fistola tracheoesofagea Atresia: esofago, duodeno, digiuno, ano imperforato, pancreas anulare Malrotazione Scarsa alimentazione

(Segue)

Segue: **Tabella 3** - Quali pazienti dovrebbero essere sottoposti a valutazione per l'AF?

Chi?	Caratteristica	Dettagli
Tutti i pazienti	Sistema nervoso centrale	Ipofisi: piccola, interruzione del peduncolo Struttura: assenza corpo calloso, ipoplasia cerebellare, idrocefalo, ventricoli dilatati
Storia familiare	Tutti i sospetti o i pazienti	
VACTERL-H	Tutti i pazienti	Soprattutto se sono presenti sia anomalie del radio che renali
Ematologia		Tutti i pazienti
	Leucemia mieloide acuta	
	Mielodisplasie	
Tumori	Carcinomi squamosi (SCC) testa e collo	"Giovani"- meno di 50 anni
	SCC vulvo vaginali	
	SCC cervicali	
	SCC esofagei	
	Tumori cerebrali	Linea mediana, medulloblastoma
	Tumore di Wilms	
	Neuroblastoma	
	Retinoblastoma	
Fratelli di un paziente con AF		
Citogenetica	Anomalie cromosomiche (ad esempio rotture) in assenza di agenti che creano crosslinks del DNA in studi fatti per altri motivi	

Nota importante. La combinazione di quanto riportato sopra dovrebbe alzare il livello di sospetto ed indurre a considerare un test per l'AF su sangue periferico.

Ringraziamenti

Vorremmo ringraziare i pazienti affetti da AF, le famiglie, e gruppi di sostegno della famiglia in tutto il mondo per sostenere il nostro lavoro. Ci scusiamo con tutti i nostri colleghi che non abbiamo potuto includere o citare in questo capitolo. Le linee guida qui presentate sono il risultato delle nostre esperienze con pazienti diversi tra loro e delle lezioni che abbiamo appreso dai nostri pazienti. Sulla base della complessità e diversità della malattia, abbiamo cercato

di dare una visione generale. Tuttavia, siamo consapevoli che non c'è davvero nessun paziente standard con l'AF e la presa in carico necessita un lavoro di squadra di molti, compresi i pazienti e le loro famiglie, i medici, gli infermieri e il personale ospedaliero ed i colleghi nei diversi reparti medici per i processi diagnostici e terapeutici.

Commissione del Capitolo

*Blanche P. Alter, MD, MPH, Helmut Hanenberg, MD, Sally Kinsey, MD
Janet L. Kwiatkowski, MD, MSCE, Jeffrey M. Lipton, MD, PhD*, Zora R. Rogers, MD
and Akiko Shimamura, MD, PhD*

* Capo della commissione

Bibliografia

1. Shimamura A, Alter BP (2010): Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*, 24 (3): 101-122.
2. Parikh S, Bessler M (2012): Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. *Curr Opin Pediatr*, 24 (1): 23-32.
3. Auerbach AD (2009): Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res*, 668 (1-2): 4-10.
4. Rosenberg PS, Tamary H, Alter BP (2011): How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am J Med Genet A*, 155 (8): 1877-1883.
5. de Winter JP, Joenje H (2009): The genetic and molecular basis of Fanconi anemia. *Mutat Res*, 668 (1-2): 11-19.
6. Kee Y, D'Andrea AD (2012): Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest*, 122 (11): 3799-3806.
7. Bogliolo M, Schuster B, Stoepker C, Derkunt B, Su Y, Raams A, Trujillo JP, Minguillon J, Ramirez MJ, Pujol R, Casado JA, Banos R, Rio P, Knies K, Zuniga S, Benitez J, Bueren JA, Jaspers NG, Scharer OD, de Winter JP, Schindler D, Surralles J (2013): Mutations in *ERCC4*, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 92 (5): 800-806.
8. Meetei AR, Medhurst AL, Ling C, Xue Y, Singh TR, Bier P, Steltenpool J, Stone S, Dokal I, Mathew CG, Hoatlin M, Joenje H, de Winter JP, Wang W (2005): A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M. *Nat Genet*, 37 (9): 958-963.
9. Domchek SM, Tang J, Stopfer J, Lilli DR, Hamel N, Tischkowitz M, Monteiro AN, Messick TE, Powers J, Yonker A, Couch FJ, Goldgar DE, Davidson HR, Nathanson KL, Foulkes WD, Greenberg RA (2013): Biallelic deleterious *BRCA1* mutations in a woman with early-onset ovarian cancer. *Cancer Discov*, 3 (4): 399-405.
10. Wang W (2007): Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins. *Nat Rev Genet*, 8 (10): 735-748.
11. Deans AJ, West SC (2011): DNA interstrand crosslink repair and cancer. *Nat Rev Cancer*, 11 (7): 467-480.
12. Kottemann MC, Smogorzewska A (2013): Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks. *Nature*, 493 (7432): 356-363.

13. D'Andrea AD (2010): Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. *N Engl J Med*, 362 (20): 1909-1919.
14. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H, Ramser J, Honisch E, Kubisch C, Wichmann HE, Kast K, Deissler H, Engel C, Muller-Myhsok B, Neveling K, Kiechle M, Mathew CG, Schindler D, Schmutzler RK, Hanenberg H (2010): Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish *RAD51C* as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet*, 42 (5): 410-414.
15. Pennington KP, Swisher EM (2012): Hereditary ovarian cancer: Beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol*, 124 (2): 347-353.
16. Hanenberg H, Batish SD, Pollok KE, Vieten L, Verlander PC, Leurs C, Cooper RJ, Götsche K, Haneline L, Clapp DW, Lobitz S, Williams DA, Auerbach AD (2002): Phenotypic correction of primary Fanconi anemia T cells from patients with retroviral vectors as a diagnostic tool. *Exp Hematol*, 30 (5): 410-420.
17. Chandra S, Levran O, Jurickova I, Maas C, Kapur R, Schindler D, Henry R, Milton K, Batish SD, Cancelas JA, Hanenberg H, Auerbach AD, Williams DA (2005): A rapid method for retrovirus-mediated identification of complementation groups in Fanconi anemia patients. *Mol Ther*, 12 (5): 976-984.
18. Shimamura A, De Oca RM, Svenson JL, Haining N, Moreau LA, Nathan DG, D'Andrea AD (2002): A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood*, 100 (13): 4649-4654.
19. Kalb R, Neveling K, Hoehn H, Schneider H, Linka Y, Batish SD, Hunt C, Berwick M, Callen E, Surralles J, Casado JA, Bueren J, Dasi A, Soulier J, Gluckman E, Zwaan CM, van Spaendonk R, Pals G, de Winter JP, Joenje H, Grompe M, Auerbach AD, Hanenberg H, Schindler D (2007): Hypomorphic mutations in the gene encoding a key Fanconi anemia protein, FANCD2, sustain a significant group of FA-D2 patients with severe phenotype. *Am J Hum Genet*, 80 (5): 895-910.
20. Sims AE, Spiteri E, Sims RJ, 3rd, Arita AG, Lach FP, Landers T, Wurm M, Freund M, Neveling K, Hanenberg H, Auerbach AD, Huang TT (2007): FANCI is a second monoubiquitinated member of the Fanconi anemia pathway. *Nat Struct Mol Biol*, 14 (6): 564-567.
21. Langevin F, Crossan GP, Rosado IV, Arends MJ, Patel KJ (2011): Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehydes in mice. *Nature*, 475 (7354): 53-58.
22. Verlander PC, Lin JD, Udon MU, Zhang Q, Gibson RA, Mathew CG, Auerbach AD (1994): Mutation analysis of the Fanconi anemia gene *FACC*. *Am J Hum Genet*, 54 (4): 595-601.
23. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Eboll W, Zatterale A, Altay C, Poole J, Stones D, Kwee ML, van Weel-Sipman M, Havenga C, Morgan N, de Winter J, Digweed M, Savoia A, Pronk J, de Ravel T, Jansen S, Joenje H, Gluckman E, Mathew CG (2000): Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *Blood*, 96 (13): 4064-4070.
24. Futaki M, Yamashita T, Yagasaki H, Toda T, Yabe M, Kato S, Asano S, Nakahata T (2000): The IVS4 + 4 A to T mutation of the Fanconi anemia gene *FANCC* is not associated with a severe phenotype in Japanese patients. *Blood*, 95 (4): 1493-1498.
25. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach AD (2003): A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*, 101 (4): 1249-1256.
26. Wagner JE, Tolar J, Levran O, Scholl T, Deffenbaugh A, Satagopan J, Ben-Porat L, Mah K, Batish SD, Kutler DI, MacMillan ML, Hanenberg H, Auerbach AD (2004): Germline mutations in *BRCA2*: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia and Fanconi anemia. *Blood*, 103 (8): 3226-3229.

27. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, Barker K, Hanks S, Kalb R, Neveling K, Kelly P, Seal S, Freund M, Wurm M, Batish SD, Lach FP, Yetgin S, Neitzel H, Ariffin H, Tischkowitz M, Mathew CG, Auerbach AD, Rahman N (2007): Biallelic mutations in *PALB2* cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*, 39 (2): 162-164.
28. Xia B, Dorsman JC, Ameziane N, de Vries Y, Rooimans MA, Sheng Q, Pals G, Errami A, Gluckman E, Llera J, Wang W, Livingston DM, Joenje H, de Winter JP (2007): Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2. *Nat Genet*, 39 (2): 159-161.
29. Yamashita T, Wu N, Kupfer G, Corless C, Joenje H, Grompe M, D'Andrea AD (1996): Clinical variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated Fanconi anemia complementation group C polypeptide with partial activity. *Blood*, 87 (10): 4424-4432.
30. Alter BP (2003): Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*, 97 (2): 425-40.
31. van Zeeburg HJ, Snijders PJ, Wu T, Gluckman E, Soulier J, Surralles J, Castella M, van der Wal JE, Wennerberg J, Califano J, Velleuer E, Dietrich R, Ebell W, Bloemena E, Joenje H, Leemans CR, and Brakenhoff RH (2008): Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst*, 100 (22): 1649-1653.
32. Offit K, Levran O, Mullaney B, Mah K, Nafa K, Batish SD, Diotti R, Schneider H, Deffenbaugh A, Scholl T, Proud VK, Robson M, Norton L, Ellis N, Hanenberg H, Auerbach AD (2003) Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst*, 95 (20): 1548-1551.
33. Hirsch B, Shimamura A, Moreau L, Baldinger S, Hag-Alshiekh M, Bostrom B, Sencer S, D'Andrea AD (2003) Association of biallelic *BRCA2/FANCD1* mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood*, 103 (7): 2554-255.
34. Meetei AR, Levitus M, Xue Y, Medhurst AL, Zwaan M, Ling C, Rooimans MA, Bier P, Hoatlin M, Pals G, de Winter JP, Wang W, Joenje H (2004): X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. *Nat Genet*, 36 (11): 1219-1224.
35. McCauley J, Masand N, McGowan R, Rajagopalan S, Hunter A, Michaud JL, Gibson K, Robertson J, Vaz F, Abbs S, Holden ST (2011): X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: Further delineation of the phenotype caused by *FANCB* mutations. *Am J Med Genet A*, 155 (10): 2370-2380.
36. Alter BP, Rosenberg PS (2013): VACTERL-H association and Fanconi anemia. *Mol Syndromol*, 4 (1-2): 87-93.
37. de Winter JP, Leveille F, van Berkel CG, Rooimans MA, van Der Weel L, Steltenpool J, Demuth I, Morgan NV, Alon N, Bosnayan-Collins L, Lightfoot J, Leegwater PA, Waisfisz Q, Komatsu K, Arwert F, Pronk JC, Mathew CG, Digweed M, Buchwald M, Joenje H (2000): Isolation of a cDNA representing the Fanconi anemia complementation group E gene. *Am J Hum Genet*, 67 (5): 1306-1308.
38. de Winter J, Rooimans MA, van der Weel L, van Berkel CGM, Alon N, Bosnayan-Collins L, de Groot J, Zhi Y, Waisfisz Q, Pronk JC, Arwert F, Mathew CG, Joenje H (2000): The Fanconi anaemia gene *FANCF* encodes a novel protein with homology to ROM. *Nat Genet*, 24 (1): 15-16.
39. Meetei AR, De Winter JP, Medhurst AL, Wallisch M, Waisfisz Q, Van De Vrugt HJ, Oostra AB, Yan Z, Ling C, Bishop CE, Hoatlin ME, Joenje H, Wang W (2003): A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia. *Nat Genet*, 35 (2): 165-170.
40. Ali AM, Kirby M, Jansen M, Lach FP, Schulte J, Singh TR, Batish SD, Auerbach AD, Williams DA, Meetei AR (2009): Identification and characterization of mutations in *FANCL* gene: A second case of Fanconi anemia belonging to FA-L complementation group. *Hum Mutat*, 30 (7): E761-770.

41. Myers K, Davies SM, Harris RE, Spunt SL, Smolarek T, Zimmerman S, McMasters R, Wagner L, Mueller R, Auerbach AD, Mehta PA (2012): The clinical phenotype of children with Fanconi anemia caused by biallelic *FANCD1/BRCA2* mutations. *Pediatr Blood Cancer*, 58 (3): 462-465.
42. Alter BP (2003): Inherited bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Vol. 2. Philadelphia, PA: WB Saunders; 280-365.
43. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005) Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*, 105 (1): 67-73.

Diagnostica di laboratorio

Introduzione

► È bene sapere

Stati Uniti. Il Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) ed il College of American pathologist (CAP) forniscono la certificazione di laboratorio e l'accreditamento. L'American College of Medical genetics fornisce linee guida dettagliate per i test genetici.

Canada. L'Ontario Laboratory accreditation ed il Canadian College of Medical Genetics (CCMG) si occupano rispettivamente della supervisione di laboratorio e delle linee guida.

Europa. Gli organismi di accreditamento conosciuti includono il Belgian Accreditation Council (BELAC), il French Accreditation Commitee (COFRAC), il German Accreditation Council (DAkkS), lo Swiss Accreditation Service (SAS) e l'United Kingdom Accreditation Service (UKAS).

Qualsiasi medico sospetti che un paziente possa avere un'Anemia di Fanconi (AF) deve indirizzare il paziente da un ematologo e/o genetista che possa organizzare i test diagnostici. Il laboratorio deve essere accreditato e certificato per eseguire i test per AF per la pratica clinica e deve aver valutato molti pazienti con e senza AF. Valutare un gran numero di pazienti permette ad un laboratorio di validare le sue procedure dei test AF e di stabilire gli intervalli di normalità e anormalità per i risultati ottenuti dai tests. I tests raccomandati sono illustrati nel diagramma di flusso della Figura 1.

Questo capitolo descrive tre tipi di analisi che sono comunemente usate per la diagnosi di AF:

- Test di rottura cromosomica.
- Analisi delle mutazioni.
- Analisi dei cromosomi del midollo osseo.

TEST 1 Rotture cromosomiche nei linfociti del sangue periferico

Test di rottura cromosomica

Il primo test che deve essere utilizzato per diagnosticare l'AF è il test di rottura dei cromosomi, che viene eseguito su un campione di sangue del pazien-

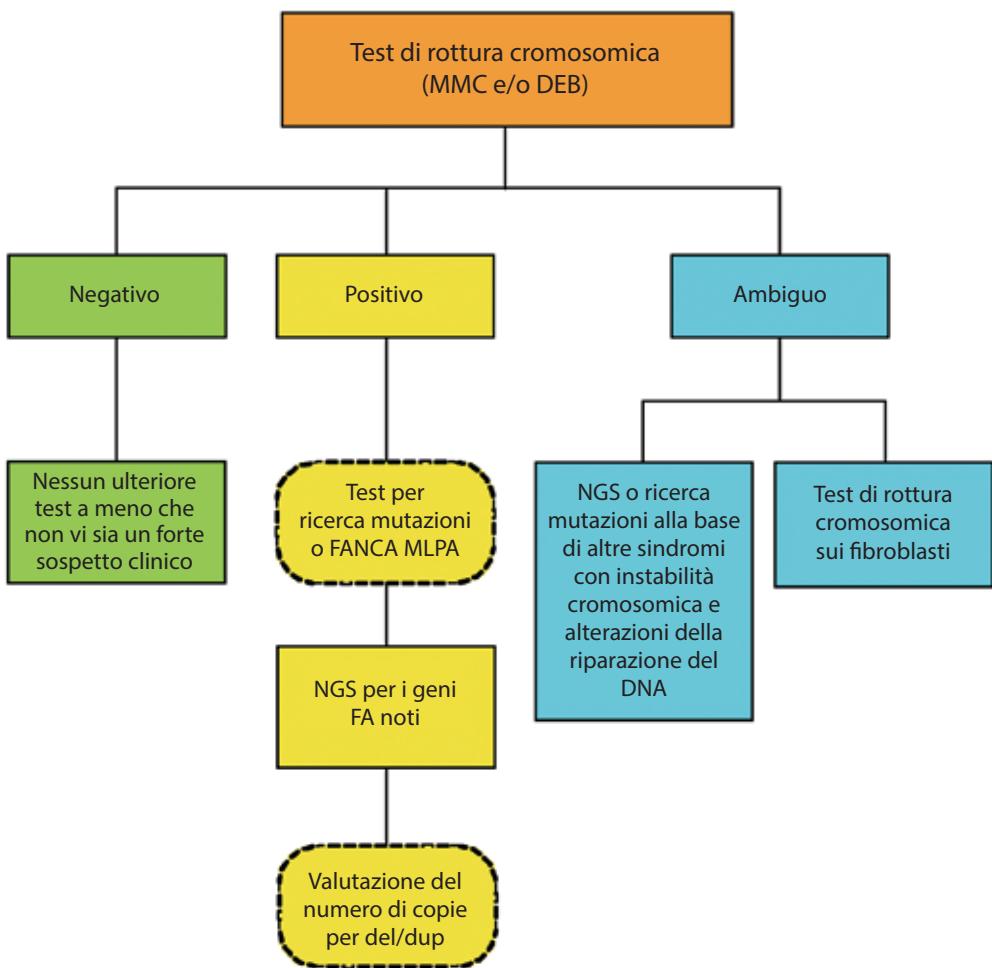


Figura 1 - Diagramma di flusso dei tests di laboratorio per la diagnosi di AF.

te, in un laboratorio di citogenetica clinica. Il primo step prevede la coltura di un campione di sangue del paziente con una sostanza chimica nota come mitogeno delle cellule T, che stimola la divisione dei linfociti (un tipo di globuli bianchi). Successivamente, la coltura viene trattata con prodotti chimici noti come agenti causanti cross-links del DNA, come la Mitomicina C (MMC) e/o il Diepossibutano (DEB). Infine, vengono valutati i tipi e le percentuali di rotture e di riarrangiamenti trovati nei cromosomi delle cellule^(1,2).

Le cellule normali possono riparare la maggior parte dei danni cromosomici causati dagli agenti causanti cross-links del DNA, mentre le cellule dei pazienti con AF mostrano tipicamente più rotture cromosomiche e riarrangiamenti per cellula, tra cui i riarrangiamenti complessi come le figure radiali. Come riportato dettagliatamente dalle Linee Guida dell'American College of Medical Genetics per i laboratori di citogenetica, il referto dei risultati del test dovrebbe includere i tassi percentuali di rotture e di riarrangiamenti, nonché la distribu-

zione delle rotture cromosomiche tra le cellule o il numero medio di aberrazioni per cellula, con e senza figure radiali. Inoltre, tutti i test devono includere almeno due culture indipendenti (ad esempio, campioni trattati con differenti concentrazioni di MMC, o un campione trattato con MMC ed il secondo con DEB, o un'altra combinazione rilevante) per mostrare che i risultati siano affidabili. Poiché i campioni di alcuni pazienti hanno un numero molto basso di globuli bianchi, potrebbe non essere possibile effettuare due culture per una dato test. In tali casi, dovrebbe essere impiegato un secondo campione ottenuto dal paziente, se possibile, per confermare i risultati ottenuti dalla prima coltura.

Il laboratorio deve ottenere anche le misure di base delle rotture cromosomiche valutando le cellule che non sono state trattate con MMC e/o DEB. Questi risultati possono aiutare a guidare il follow-up delle analisi molecolari, in quanto le misure basali delle rotture possono variare notevolmente tra i vari gruppi di complementazione. Ad esempio, i pazienti con mutazioni nel gene FANCD1 hanno livelli di rotture basali molto alti ed un'insolita costellazione di anomalie rispetto ad altri gruppi di pazienti con AF⁽³⁾.

La valutazione delle rotture al baseline può anche aiutare nella diagnosi differenziale con altre malattie caratterizzate da instabilità cromosomica che mostrano tipi specifici di anomalie cromosomiche, come i riarrangiamenti dei cromosomi 7 e/o 14, che comunemente si verificano nell'atassia-teleangiectasia e nella Sindrome da rotture cromosomiche di Nijmegen; i riarrangiamenti telomerici che spesso si verificano nella discheratosi congenita; le figure a binario e la separazione prematura dei centromeri, entrambe caratteristiche della sindrome Roberts^(4, 5).

Analisi del ciclo cellulare nei linfociti del sangue periferico

L'analisi di rotture cromosomiche indotte da MMC- e/o DEB è il test di prima linea più comune per la diagnosi dell'AF. Tuttavia, alcuni laboratori diagnostican l'AF misurando la cinetica del ciclo cellulare, piuttosto che le rotture dei cromosomi, nei linfociti del sangue periferico trattati con mitogeni e agenti causanti cross-links del DNA^(6, 7). I linfociti normali, che non hanno alcun danno al DNA progrediranno attraverso tutte le normali fasi del ciclo cellulare [le fasi sono GAP1 (G1) → Sintesi del DNA (S) → Gap 2 (G2) → Mitosi (M)] senza un ritardo significativo. Al contrario, le cellule che hanno subito danni al DNA si bloccheranno alla fase G2 del ciclo per riparare i danni prima di progredire verso M. Poiché le cellule dell'AF hanno più danni non riparati dopo l'esposizione ad agenti che causano cross-links del DNA, una più alta percentuale di cellule (generalmente il 40% o più) sarà bloccata alla fase G2 rispetto a cellule provenienti da individui senza AF. Uno strumento per la citometria a flusso viene utilizzato per misurare la progressione delle cellule attraverso il ciclo cellulare e fornire la percentuale di cellule bloccate in G2.

Alcuni laboratori possono utilizzare analisi del ciclo cellulare in combinazione con un test di rotture cromosomiche. I principi e la flowchart delineati per i

test di rottura cromosomica devono essere applicati anche all’analisi del ciclo cellulare. I risultati positivi, negativi e dubbi devono essere seguiti dalle procedure descritte per i risultati del test di rottura cromosomica in Figura 1.

Interpretare i risultati dei test di rottura cromosomica

Positivo

Un test su un paziente è considerato positivo per l’AF, se i linfociti mostrano un aumento marcato delle rotture cromosomiche e dei riarrangiamenti dopo il trattamento con MMC e/o DEB. Tipicamente, più del 90% dei linfociti del sangue in coltura, derivato da un paziente con AF, manifestano aumento delle rotture e le frequenze ed i tipi di rottura osservati rientrano in un intervallo anormale. In caso di risultato positivo, il paziente e la sua famiglia devono essere affidati ad un consulente genetico (medico genetista), il quale contribuirà a coordinare i test necessari successivamente e spiegarne i risultati alla famiglia dopo che questi siano stati completati (si veda il capitolo 17). È importante sottolineare che i test successivi devono essere eseguiti per identificare la mutazione genetica (o mutazioni genetiche) avvenuta nel paziente e che sono la causa della malattia, utilizzando i metodi molecolari descritti in “Test 2: Analisi di mutazione”. Tutti i fratelli del paziente devono essere valutati per l’AF effettuando il test di rottura cromosomica, oppure, nel caso in cui sia stata identificata mutazione genetica che ha provocato la malattia del fratello, mediante l’analisi di mutazione⁽²⁾.

Negativo

Il risultato del test è considerato negativo se i linfociti del paziente non mostrano un aumento marcato delle rotture cromosomiche e dei riarrangiamenti dopo il trattamento con MMC e/o DEB e le frequenze ed i tipi di rottura osservati rientrano nell’intervallo normale. Se il test di rottura cromosomica è negativo e l’evidenza clinica che il paziente possa essere affetto da AF è debole, non sono necessari ulteriori studi. Se, invece, il test di rottura cromosomica è negativo, ma vi è una forte evidenza clinica che il paziente possa avere l’AF, dovrebbe essere eseguito il test sui fibroblasti cutanei per escludere la possibilità di mosaicismo come descritto di seguito nella discussione dei risultati ambigui. Inoltre, molte malattie hanno alcune caratteristiche cliniche in comune con l’AF e sono associate a una qualche forma di instabilità cromosomica (Tabella 1). Pertanto, i pazienti che hanno un test di rottura cromosomica negativo ma hanno alcune delle caratteristiche cliniche di AF dovrebbero essere sottoposti al sequenziamento del DNA che comprenda i geni implicati nell’AF nonché i geni relativi alle condizioni descritte nella Tabella 1.

Dubbi

I risultati del test sono considerati dubbi, o non conclusivi, se la percentuale di cellule che presentano i patterns di rottura cromosomica caratteristici dell’AF è di molto inferiore ai riferimenti di laboratorio per l’AF o se vi è un aumento

Tabella 1 - Disturbi che hanno caratteristiche cliniche comuni all'AF e manifestano un'instabilità cromosomica

Malattia	Probabili geni coinvolti
Atassia-teleangiectasia	ATM
Disordini Atassia-teleangiectasia-like	MRE11
Sindrome di Bloom	BLM
Sindrome della DNA ligasi 4	LIG4
Sindrome di Dubowitz	
Discheratosi congenita	DKC1, TERT, TERC, WRAP53, NOP10, NHP2, TINF2, RTEL1, CTC1
Sindrome da rottura di Nijmegen	NBN
Sindrome da rottura Nijmegen-like	RAD50
Sindrome di Roberts	ESCO2
Sindrome di Rothmund-Thomson	RECQL4
Sindrome di Seckel 1	ATR
Immunodeficienza combinata grave	NHEJ1
Sindrome da rottura di Varsavia	DDX11

delle rotture ma il pattern non è quello caratteristico dell'AF. In generale, sono due le cause sottostanti i risultati non conclusivi:

Possibilità 1. *C'è mosaicismo nel sangue periferico del paziente.* Il mosaicismo è caratterizzato dalla presenza di due distinte popolazioni di linfociti nel sangue. Una popolazione presenta una sensibilità normale agli agenti causanti cross-links del DNA per la correzione spontanea della mutazione del gene AF, mentre l'altra popolazione è ipersensibile agli agenti causanti cross-links del DNA per la presenza di mutazioni del gene AF. Il mosaicismo può essere diagnosticato mediante l'invio di un campione della cute del paziente, ottenuto tramite una biopsia cutanea, ad un laboratorio di citogenetica clinica certificato, in grado di eseguire il test di rottura cromosomica sulle cellule dei fibroblasti presenti nel campione di pelle. La diagnosi di AF può essere confermata da un test di rottura cromosomica che rivela un aumento delle rotture nei fibroblasti, con i tipi di rotture e riarrangiamenti caratteristici dell'AF. Il test per il mosaicismo deve essere eseguito se l'esame clinico del paziente che può essere affetto da AF è fortemente sospetto, nonostante il test di rottura cromosomica nel sangue sia risultato negativo o dubbio.

Circa il 10-20% di pazienti con AF hanno una forma di mosaicismo in cui i test sulle colture di fibroblasti mostrano un aumento delle rotture cromosomiche, che non si osservano sulle colture di linfociti. La percentuale di cellule normali nel sangue di questi pazienti può variare da meno di 50% al 100%. Nel

corso del tempo, un paziente con una bassa percentuale di cellule normali può sviluppare un'alta percentuale di cellule normali e questo processo può essere associato ad un miglioramento spontaneo della conta delle cellule nel sangue del paziente. Tuttavia, il mosaicismo valutato nei linfociti del sangue periferico può non riflettere un mosaicismo nelle cellule del midollo osseo. Questo significa che un paziente con un'alta percentuale di cellule normali all'esame dei linfociti potrebbe non avere nessuna (o una percentuale molto bassa) di cellule normali nel suo midollo osseo. Poiché le cellule del midollo sono coinvolte nello sviluppo di leucemia, la valutazione del loro stato non deve essere eseguita a partire dall'analisi di quello dei linfociti nel sangue periferico. Inoltre, non è possibile studiare direttamente le cellule del midollo osseo facendo riferimento allo stesso test di rottura cromosomica utilizzato per i linfociti. Pertanto, non risulta chiaro il motivo per cui il decorso clinico della malattia può non essere favorevole nei pazienti che hanno invece cellule normali nel sangue periferico. Cosa ancora più importante, la presenza di mosaicismo, nel sangue o nel midollo osseo, non protegge l'individuo dallo sviluppo di anomalie cromosomiche clonali nella popolazione delle cellule che conservano la loro mutazione AF. Questo, a sua volta, può portare allo sviluppo di neoplasie ematologiche e di tumori solidi.

Possibilità 2. *Il paziente ha una condizione diversa dall'AF che si manifesta con un aumento delle rotture cromosomiche.* A seconda del pattern di rottura e delle caratteristiche cliniche, il paziente può avere una condizione diversa dall'AF associata ad una instabilità cromosomica, come vale per la Sindrome da rottura di Nijmegen, l'atassia-telangiectasia, l'atassia-telangiectasia-like, la Sindrome della DNA ligasi 4, la Sindrome di Seckel 1, la Sindrome di Bloom, la discheratosi congenita, la sindrome di Roberts, la Sindrome da rottura di Varsavia, la Sindrome di Cornelia de Lange o la sindrome da carenza di FAN1.

Siccome sono state identificate la maggior parte delle mutazioni dei geni che causano tali condizioni, per stabilire una diagnosi potrebbe essere effettuato un test molecolare.

TEST 2 Analisi della mutazione

Se i risultati dei test di rottura cromosomica sono positivi, dovrebbe essere effettuata un'analisi di mutazione per identificare la specifica mutazione genetica che ha causato lo sviluppo dell'AF.

Individuare la mutazione genetica è utile per i seguenti motivi:

- Il test permette di valutare la mutazione genetica specifica nei membri della famiglia e permette la diagnosi accurata delle persone che hanno solo una copia di gene mutato dell'AF (ad es. i genitori dei pazienti con AF) e che non hanno caratteristiche cliniche dell'AF, nonché la diagnosi per gli individui che hanno due copie del gene AF mutato (ad es. i pazienti) e manifestano, o ci si dovrebbe aspettare che manifestino, caratteristiche cliniche

dell'AF. Queste informazioni permettono una gestione medica adeguata ed una mirata consulenza genetica.

- Può essere utilizzata per lo screening prematrimoniale, la diagnosi prenatale e la diagnosi genetica pre-impianto.
- Aiuta l'accurata genotipizzazione dei potenziali donatori di midollo osseo, come i fratelli che non sembrano essere affetti da AF in modo che le persone che hanno una AF misconosciuta non vengano utilizzate come donatori.
- Permette ai pazienti di essere strettamente monitorati clinicamente per il potenziale sviluppo di anemia aplastica, di sindrome mielodisplastica, di leucemia e di tumori solidi.
- Fornisce le informazioni che determinano le prospettive future riguardo le terapie farmacologiche o geniche per il paziente.

Mutazioni genetiche nei pazienti con AF

I ricercatori stanno cominciando ad individuare le associazioni tra alcune mutazioni dei geni AF e le anomalie fisiche e le malattie del midollo osseo che esse provocano (vedere il Capitolo 1, Tabella 3). I più gravi difetti fisici, che alle volte includono caratteristiche della sindrome VACTERL-H, sono più frequentemente riportati nei pazienti con mutazioni nei seguenti geni: FANCC (in particolare, la mutazione IVS4 + 4 A > T), FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCG, FANCI, FANCN/PALB2. Un esordio precoce di anemia aplastica è stata riportata per FANCC (in particolare la mutazione dell' IVS4 nei pazienti ebrei ashkenaziti) e FANCG è stata associata ad una più grave anemia aplastica ed ad un'aumentata incidenza di leucemia. I pazienti con mutazioni in FANCD1/BRCA2 e FANCN/PALB2 tendono a sviluppare la leucemia ed i tumori solidi (in particolare medulloblastoma e tumore di Wilms) a partire dai 5 anni di età⁽²¹⁾. In generale, le mutazioni nulle, che hanno come conseguenza la perdita completa di funzione del un gene normale, si ritiene che siano più gravi delle mutazioni ipomorfiche, che si traducono in una perdita parziale della funzione di un gene^(8,9). Tuttavia, è stato recentemente dimostrato che questo non è il caso per le mutazioni FANCA⁽²²⁾. I ricercatori hanno concluso che altri fattori genetici e ambientali influenzano la relazione genotipo-fenotipo.

Due esempi che illustrano questo concetto sono la variabilità osservata nella gravità di malattia tra i fratelli con le stesse mutazioni del gene FANC e la malattia ben più grave che si manifesta nei pazienti Ebrei Ashkenaziti con la mutazione IVS4, rispetto ai pazienti del Giappone con la stessa mutazione⁽²³⁾.

In tutto il mondo, la maggior parte dei pazienti con AF ha mutazioni del gene FANCA; diverse centinaia di mutazioni del gene FANCA sono state documentate. Tuttavia, un numero limitato di mutazioni specifiche tende a essere comune in alcune popolazioni di persone discendenti da un piccolo gruppo di antenati (vedi tabella 1 del capitolo 17). Per i pazienti e le loro famiglie che appartengono a tali popolazioni e per le persone con le caratteristiche cliniche e/o

una storia familiare di cancro associato a una particolare mutazione, l'analisi può iniziare con i tests per ricercare una sospetta mutazione specifica. Tuttavia, per la maggior parte delle nuove diagnosi di AF è probabile che non si riscontri alcuna specifica mutazione che si sospetti. Sono state adottate varie strategie dai differenti laboratori per garantire che il test massimizzi la possibilità di identificare mutazioni nel paziente, minimizzando nel contempo i costi e riducendo il tempo necessario per ottenere i risultati del test. Il sequenziamento dei geni è un componente fondamentale di queste strategie.

Tecniche di sequenziamento dei geni

Fino a poco tempo fa, un test genetico noto come analisi di complementazione, che utilizzava metodi basati sulle cellule somatiche come il trasferimento del gene in vettori retrovirali, era il principale metodo usato per determinare quali geni FANC erano mutati in un dato paziente. Tuttavia, tale analisi di complementazione richiede molto lavoro, è costosa e i risultati non sono ottenuti in breve tempo. Negli ultimi anni, lo sviluppo delle *Tecnologie di nuova generazione per il sequenziamento del DNA* (Next Generation Sequencing, NGS), anche denominato sequenziamento massivo parallelo, ha trasformato il campo dei test genetici perché consente un'analisi dettagliata di migliaia di geni contemporaneamente (cioè in parallelo). Le classiche metodologie di sequenziamento del DNA, come il sequenziamento di Sanger, sono troppo dispendiose in termini di tempo e denaro per continuare ad essere utilizzate, poiché analizzano un singolo gene alla volta.

Molti laboratori hanno sviluppato pannelli di geni mirati da analizzare in NGS per ricercare le mutazioni in un gruppo di geni precedentemente documentati o proposti come importanti per una particolare malattia. Tali pannelli possono comprendere da pochi fino a oltre 500 geni. Il numero di geni esaminati varia da laboratorio a laboratorio a seconda della piattaforma di test e dell'algoritmo utilizzati.

Un approccio con NGS più completo del sequenziamento di un pannello di geni è noto come sequenziamento della totalità degli esoni (whole-exome sequencing), che comporta il sequenziamento di tutti gli esoni (segmenti di DNA che contengono le informazioni necessarie per produrre le proteine) di tutti i geni conosciuti, che rappresentano circa 2-3% del genoma umano.

Un approccio ancora più completo delle tecnologie NGS è il sequenziamento di tutto il genoma (whole genome-sequencing), che comporta l'analisi dell'intero genoma umano. Fino ad ora, tutto il sequenziamento del genoma è principalmente limitato agli studi della ricerca scientifica. Attualmente, il costo elevato di tali tests vieta che questi vengano utilizzati come tests di primo livello. Tuttavia, le tecnologie di sequenziamento sono in rapida evoluzione, ed è probabile che, dal momento della pubblicazione di questo capitolo, ci saranno dei nuovi metodi e strumenti che dovranno essere valutati non solo per migliorare la sensibilità per la rilevazione di diversi tipi di mutazioni, ma anche per aumentare l'efficienza e diminuire i costi. Diversi laboratori offrono o stanno sviluppando applica-

zioni NGS basate sul test per AF e hanno pannelli mirati che includono tutti i 16 geni noti dell'AF⁽¹⁰⁾. In alcuni pannelli genomici sono stati inclusi anche i geni che sono noti per essere associati ad altre insufficienze midollari o a disordini caratterizzati da instabilità cromosomica. I pannelli genici mirati possono identificare nuove mutazioni dei geni noti dell'AF, ma soltanto i test come il whole exome-sequencing, che studia le regioni genomiche che non contengono uno dei geni d'interesse, possono identificare i nuovi geni per l'AF⁽¹¹⁾. Inoltre, altri metodi di screening dell'intero genoma, come il test microarray genomico, sono in corso di sviluppo per rilevare le mutazioni geniche nell'AF (in particolare le grandi delezioni) che invece non possono essere identificate dalle NGS⁽²⁴⁾. Le analisi di complementazione e gli studi funzionali devono essere utilizzati per convalidare e confermare la significatività clinica di nuove mutazioni identificate utilizzando questi metodi.

I limiti dei tests di sequenziamento di nuova generazione e dei tests molecolari complementari

La funzione del gene dell'Anemia di Fanconi può essere influenzata da numerosi tipi di mutazioni deleterie, come le sostituzioni di un paio di basi, piccole delezioni di una sola o di una coppia di paia di basi, grandi delezioni che coinvolgono centinaia di migliaia di paia di basi del DNA e inserzioni. La presenza di vari tipi di mutazioni ha implicazioni nei risultati dei tests. Le tecnologie NGS sono molto efficaci per alcuni tipi di mutazioni, come ad esempio per le sostituzioni di singole paia di basi e le piccole delezioni, ma rimangono problematiche per le altre mutazioni come le grandi delezioni e le duplicazioni⁽¹²⁾. Le grandi delezioni rappresentano il modello più comune di mutazione nel gene FANCA^(13,14). Ameziane ed i suoi collaboratori (2012) hanno sviluppato un metodo statistico per il riconoscimento delle grandi delezioni mediante le NGS. Altri laboratori attualmente utilizzano altre tecniche di sequenziamento per rilevare questi grandi anomalie.

Una di queste tecniche è nota come la *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), metodo di identificazione molto efficace e sensibile per le grandi delezioni come parte dell'algoritmo per la diagnosi di AF. La tecnica MLPA viene usata come test di primo livello per escludere grandi delezioni in FANCA, seguita dal sequenziamento Sanger sia di tipo tradizionale per un piccolo numero di geni AF⁽¹⁵⁾ o dal NGS per tutto il pannello genico dell'AF.

Il microarray genomico è un'altra tecnica che può essere usata come primo livello per la ricerca di delezioni e duplicazioni dei geni AF e dei geni correlati. Diversi tipi di microarray sono disponibili, due delle quali sono comunemente noti come l'*array comparative genomic hybridization* (aCGH) ed il *SNP array*. Simili alle tecnologie NGS, questi microarray possono essere utilizzati per la rilevazione di delezioni e duplicazioni (collettivamente indicate come Copy Number Variants (CNV) o Copy numbers aberrations (CNA) all'interno di una serie di geni noti, o possono essere utilizzate per rivelare i CNA in qualsiasi punto del genoma.

La maggior parte dei laboratori utilizzano un modello ibrido, dove il microarray è arricchito (cioè con un pannello aggiuntivo) da alcuni geni di interesse, mentre possiede anche una buona copertura del rimanente genoma. Come con tutti i metodi di analisi descritti in questo capitolo, i laboratori incaricati delle analisi con microarray dovrebbero essere certificati e avere delle linee guida ben studiate per distinguere un risultato clinicamente significativo da un artefatto tecnico o una variazione benigna normale.

La scelta delle varie tipologie di test e dell'ordine in cui vengono eseguiti per identificare una mutazione in un dato paziente, dipende in parte dalla clinica del paziente, dalla familiarità e dall'esperienza del laboratorio. Siccome non esiste un unico test che sia ugualmente in grado di rilevare tutti i tipi di mutazioni e c'è più di una tecnica in grado di rilevare un particolare tipo di mutazione, la combinazione e la priorità nell'applicazione dei differenti test varia tra i laboratori. L'abilità di un saggio di sequenziamento del DNA per rilevare e caratterizzare una mutazione può essere influenzata da una serie di variabili, tra cui i metodi statistici utilizzati per analizzarne i risultati. Sia gli aspetti tecnici che i metodi statistici delle tecniche NGS sono in rapida evoluzione. È fondamentale che un laboratorio clinicamente certificato possa effettuare il test garantendo un'aderenza rigorosa agli standard per il controllo della qualità e della garanzia di qualità. Inoltre, si raccomanda che un medico genetista o altri professionisti dello stesso ambito aiutino ad interpretare i test.

La stretta comunicazione tra il responsabile del laboratorio ed il genetista è di fondamentale importanza. Prima dell'inizio dei test, il genetista dovrebbe discutere con il direttore del laboratorio circa le limitazioni delle varie metodologie dei test e delle analisi che saranno effettuate. In particolare, il genetista ed il direttore di laboratorio dovrebbero discutere i tipi di mutazioni che possono e non possono essere rilevati e il numero di geni dell'AF e di altri geni rilevanti che saranno inclusi nel test. Tutte queste informazioni dovrebbero essere riasseunte dal genetista e comunicate al paziente e alla sua famiglia. Il laboratorio dovrebbe anche poter riferire sui metodi utilizzati per convalidare i risultati positivi degli esami.

TEST 3 Analisi cromosomiche del midollo osseo

G-banding analysis

Dopo la diagnosi di AF, i cromosomi delle cellule del midollo osseo del paziente devono essere analizzati mediante il bandeggio con il Giemsa (G-banding analysis; tecnica citogenetica che evidenzia i cromosomi con bande colorate ed è utilizzata per evidenziare il pattern di colorazione caratteristico e unico per ogni cromosoma) per determinare se un clone con anomalie cromosomiche acquisite è presente e, in caso affermativo, caratterizzarne le anomalie osservate. In particolare, l'analisi del G-banding può rilevare anomalie cromosomiche clonali acquisite da un sottogruppo di cellule di midollo osseo.

► È bene sapere

Un **clone** è una popolazione di cellule.

Le **anomalie clonali** sono cambiamenti della struttura e del numero dei cromosomi per alcune cellule (nell'AF, generalmente sono cellule del midollo).

L'**evoluzione clonale** è un processo attraverso il quale le cellule acquisiscono nuove anomalie.

L'**espansione clonale** è l'aumento della percentuale di cellule con anomalie identiche.

La sindrome mielodisplasica (MDS), la leucemia e altre neoplasie ematologiche clonali sono associate con anomalie che si verificano nelle cellule maligne; pertanto, l'osservazione di un'anomalia clonale può anticipare l'insorgere di un cancro o di una condizione precancerosa. Alcune anomalie clonali nei pazienti con AF possono persistere per lungo tempo senza provocare conseguenze negative; altre sono state riconosciute come associate ad una più rapida progressione o ad una malattia più aggressiva. In entrambi i casi, l'evoluzione clonale e l'espansione clonale sono spesso associate ad una malattia in progressione. Se non si osservano anomalie clonali nel midollo osseo del paziente, la G-banding analysis deve essere ripetuta ogni anno. Se invece è presente una anomalia clonale, bisogna eseguire le analisi più di una volta l'anno per controllare il comportamento del clone. Per interpretare i risultati delle analisi cromosomiche delle cellule del midollo osseo, l'ematologo deve analizzare il campione di midollo osseo del paziente utilizzando anche tecniche aggiuntive per poter correlare il quadro ematologico alla citogenetica.

Le linee guida per analisi cromosomiche delle anomalie acquisite sono descritte nell'edizione del 2009 (rivisitata nel 2010) di "Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories" by the American College of Medical Genetics (available at: www.acmg.net/ACMG/Publications/Laboratory_Standards_Guidelines/ACMG/Publications/Laboratory_Standards_Guidelines.aspx?hkey=8d2a38c5-97f9-4c3e-9f41-38ee683bcc84). In particolare, le Linee guida suggeriscono che:

- Almeno 20 diverse cellule nello stadio di metafase del ciclo cellulare devono essere analizzate mediante il G-banding, con follow-up e screening di cellule addizionali se necessario.
- I cromosomi delle cellule normali e anormali dovrebbero essere documentati con cariogrammi (immagini digitali o fotografie dei cromosomi, con ciascuna coppia di cromosomi allineate in ordine numerico da 1 a 22, XX o XY).
- I risultati dovrebbero essere riportati con la nomenclatura standard nella versione più recente delle norme internazionali di nomenclatura citogenetica (ISCN).

Anomalie cromosomiche clonali ricorrenti si possono trovare in pazienti con MDS, leucemia mieloide acuta (AML), e altri tipi di cancro. Alcune anomalie cromosomiche si verificano più frequentemente in pazienti con AF, come guadagno di materiale del braccio lungo del cromosoma 1 (1qG), guadagno di materiale del braccio lungo del cromosoma 3 (3qG), e con la perdita del cromosoma 7 (7L). Queste alterazioni possono verificarsi da sole o in combinazione tra loro o con altre anomalie di altri cromosomi⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Uno studio ha trovato che 1qG, 3qG e/o 7L rappresentavano il 75% delle anomalie clonali nei pazienti con AF⁽¹⁶⁾.

L'analisi FISH

L'esecuzione delle analisi cromosomiche dovrebbe avvenire in laboratori clinici con competenze in citogenetica del cancro ed avere familiarità con la AF e tutti i tipi di anomalie associate a tale patologia. Poiché le cellule dei pazienti con AF sono geneticamente instabili, è probabile che alcune cellule svilupperanno, in modo casuale, alterazioni non clonali; pertanto, è importante che il laboratorio distingua alterazioni non clonali, che sono limitate a singole cellule e non rappresentano un processo maligno emergente, da alterazioni clonali che invece possono comportare lo sviluppo di una condizione precancerosa o una patologia maligna.

Le anomalie cromosomiche clonali possono includere la perdita o il guadagno di un intero cromosoma, la perdita o il guadagno di parti di cromosomi, o il riarrangiamento strutturale di parti di cromosomi diversi. Alcuni cloni hanno cellule con una sola anomalia clonale, mentre altri definiti cloni complessi hanno cellule con più alterazioni numeriche e strutturali. Il G-banding è talvolta insufficiente a caratterizzare con precisione queste anomalie. Lo stesso vale per la tecnica inversa del G-banding, nota come R-banding.

È fondamentale un'accurata caratterizzazione perché alcune anomalie (come il 3qG) sono associate ad un più elevato rischio di trasformazione della malattia rispetto ad altre. In questi casi, una tecnica nota come ibridazione in situ fluorescente (FISH), che impiega sonde di DNA marcate specifiche per una determinata regione cromosomica, può essere uno strumento di grande potere informativo. Per esempio, un'anomalia 3qG può essere difficile da identificare mediante il G-banding, perché spesso comporta una traslocazione di una sola piccola parte del cromosoma 3 su un altro cromosoma.

Per determinare definitivamente se il materiale traslocato proviene da 3q, potrebbe essere necessario eseguire la FISH. Altre piccole anomalie possono essere completamente ignorate senza l'uso della FISH. Mentre il G-banding esamina tutti i cromosomi per eventuali anomalie, l'analisi FISH esamina tipicamente le cellule di un piccolo gruppo di alterazioni pre-specificato. Inoltre, la G-banding analysis è limitata alle cellule in divisione ed è talmente laboriosa da limitare il numero complessivo di cellule analizzate. L'analisi FISH, invece, può essere utilizzata per esaminare rapidamente più di 100 cellule. Così, le due tecniche

di G-banding e FISH si completano tra di loro. Poiché il guadagno del 1q (1qg) e/o 3q (3qG), e la perdita del 7 (7L) comprendono la maggior parte delle anomalie clonali osservate nelle cellule dei pazienti con AF, si raccomanda che, oltre all'analisi del G-banding di 20 cellule in metafase, venga eseguita una FISH di circa 100-200 cellule in interfase per rilevare la presenza anche in bassi livelli di un clone che presenti queste anomalie.

Alcuni laboratori utilizzano la FISH per un numero maggiore di regioni coinvolte nel MDS e AML (ad es., 5q, 20q) nei pazienti con e senza AF. Alcuni pannelli genici della FISH possono essere applicati sia su cellule non stimolate del sangue periferico che del midollo osseo. La concordanza tra risultati FISH sul sangue e nel midollo osseo nei pazienti con AF non è ancora stata chiarita del tutto; tuttavia, alcuni medici e laboratori hanno iniziato ad eseguire l'analisi FISH su campioni di sangue periferico raccolti a diversi intervalli di tempo tra un test sul midollo osseo ed un altro eseguito durante l'anno. Questo studio su sangue periferico mediante FISH è in corso di validazione come mezzo di controllo non invasivo, fattibile con frequenza maggiore rispetto all'esame del midollo osseo, per rilevare la comparsa di un clone anomalo con 1qG, 3qG o 7L.

Test di microarray genomico

Il test di microarray genomico è una tecnica relativamente nuova che è diventata un importante strumento per i laboratori di citogenetica e/o di biologia molecolare.

Le tecniche microarray quali gli aCGH e/o le analisi SNP possono identificare perdite o guadagni di regioni cromosomiche troppo piccole, o che generano risultati dubbi al bandeggio cromosomico, o troppo complesse per essere identificati da G- (o R-) banding.

A volte ci sono così tante anomalie in una sola cellula, che una specifica anomalia potrebbe essere nascosta. Le tecniche di microarray sono altamente sensibili per rilevare e identificare l'origine della perdita o del guadagno nelle varie regioni del cromosoma.

Per esempio, le tecniche di microarray possono rilevare rapidamente e caratterizzare la presenza di una anomalia 3qG e fornire informazioni specifiche circa gli estremi della regione che l'ha acquisita. Tuttavia, una limitazione di questa tecnica è che le anomalie clonali, per essere rilevate, devono essere presenti in una sufficientemente elevata percentuale di cellule (generalmente superiore al 10%) per essere rilevate.

A differenza della FISH e della G-banding-analysis, le analisi di microarray non forniscono informazioni sulle singole cellule, ma forniscono risultati basati sulla totalità della popolazione delle cellule del campione. Come indicato sopra per l'analisi citogenetica con il G-banding, tutti i risultati devono essere interpretati nel contesto del profilo ematologico completo del paziente e di altre caratteristiche cliniche, per poter ottenere una valutazione globale dello stato clinico del paziente.

La relazione tra il direttore del laboratorio di citogenetica, gli altri direttori di laboratorio (ad es., genetica molecolare ed ematologia), i medici e il genetista è fondamentale per ottenere la migliore presa in carico del paziente.

Commissione del Capitolo

*Betsy Hirsch, PhD, FACMG * e Susan Olson, PhD, FACMG*

** Presidente della Commissione*

Bibliografia

1. Auerbach AD (2009): Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res*, 668 (1-2): 4-10.
2. Castella M, *et al.* (2011): Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact. *J Med Genet*, 48 (4): 242-250.
3. Hirsch B, *et al.* (2004): Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood*, 103 (7): 2554-2559.
4. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Baginska B, Kalina MA, Digweed M (2012): Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis*, 7: 13.
5. van der Lelij P, Oostra AB, Rooimans MA, Joenje H, de Winter JP (2010): Diagnostic overlap between Fanconi anemia and the cohesinopathies: Roberts Syndrome and Warsaw Breakage Syndrome. *Anemia*, 2010: 565268.
6. Poot M, *et al.* (1994): Cell-cycle analysis using continuous bromodeoxyuridine labeling and Hoechst 33358-ethidium bromide bivariate flow cytometry. *Methods Cell Biol*, 41: 327-340.
7. Seyschab H, *et al.* (1995): Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia. *Blood*, 85 (8): 2233-2237.
8. Faire L, *et al.* (2000): Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood*, 96 (13): 4064-4070.
9. Kim Y, *et al.* (2013): Regulation of multiple DNA repair pathways by the Fanconi anemia protein SLX4. *Blood*, 121 (1): 54-63.
10. Ameziane N, *et al.* (2012): Diagnosis of Fanconi anemia: mutation analysis by next-generation sequencing. *Anemia*, 2012: 132856.
11. Knies K, *et al.* (2012): Genotyping of Fanconi anemia patients by whole exome sequencing: advantages and challenges. *PLoS One*, 7 (12): e52648.
12. Rizzo JM, Buck MJ (2012): Key principles and clinical applications of “next-generation” DNA sequencing. *Cancer Prev Res (Phila)*, 5 (7): 887-900.
13. Castella M, *et al.* (2011): Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations. *Blood*, 117 (14): 3759-3769.
14. Levran O, *et al.* (2005): Spectrum of sequence variations in the FANCA gene: an International Fanconi Anemia Registry (IFAR) study. *Hum Mutat*, 25 (2): 142-149.
15. Gille JJ, *et al.* (2012): Diagnosis of Fanconi anemia: Mutation analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification and PCR-based Sanger sequencing. *Anemia*, 2012: 603253.
16. Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B (2010): Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with Fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol*, 133 (1): 92-100.

17. Mehta PA, *et al.* (2010): Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome-acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 203 (2): 180-186.
18. Meyer S, Neitzel H, Tonnies H (2012): Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in fanconi anemia: clinical and biological implications. *Anemia*, 2012: 349837.
19. Tonnies H, *et al.* (2003): Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood*, 101 (10): 3872-3874.
20. Rochowski A, *et al.* (2012): Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML. *Pediatr Blood Cancer*, 59 (5): 922-924.
21. Smith A and J Wagner (2012): Expert Review of Hematology. 5.5. In: *Current clinical management of Fanconi anemia*, p. 513.
22. Castella M *et al.* (2011): Origin, functional role, and clinical impact of FANCA mutations. *Blood*, 117 (14): 3759.
23. Futaki M. *et al.* (2000): The IVS4 + 4 A to T mutation of the Fanconi Anemia gene FANCC is not associated with a severe phenotype in Japanese patients. *Blood*, 95 (4): 1493.
24. Chandrasekharappa S *et al.* (2013): Massively parallel sequencing, aCGH, and RNA-Seq technologies provide a comprehensive molecular diagnosis of Fanconi anemia. *Blood*, 121 (22): e138

Le anomalie ematologiche nei pazienti con Anemia di Fanconi

Introduzione

I pazienti con AF tendono in genere a sviluppare insufficienza del midollo osseo, con conseguente carenza di cellule del sangue o produzione di cellule anomale.

L'insufficienza midollare può causare una varietà di problematiche che possono avere molteplici segnali e sintomi⁽¹⁻³⁾.

I problemi legati al sangue e al midollo osseo più comunemente includono:

- **Anemia.** Diminuzione del numero dei globuli rossi che può causare debolezza e stanchezza.
- **Trombocitopenia.** Bassa conta piastrinica che può provocare emorragie spontanee a livello della cute e delle mucose.
- **Neutropenia.** Bassa conta di neutrofili (noti anche come granulociti o polymorfonucleati) con un aumentato rischio di infezioni gravi.
- **Leucemia e mielodisplasia (MDS).** Cancro o condizione precancerosa a livello dei progenitori delle cellule ematiche nel midollo osseo.

La presa in carico ematologica deve includere un **ematologo** ed un **ematopatologo**. Questo team dovrebbe lavorare in stretta collaborazione con gli altri specialisti della AF per fornire un'assistenza completa. Il coinvolgimento di diversi tipi di specialisti nella presa in carico dei pazienti con AF implica il rischio che la diagnosi ed i piani di gestione non siano efficacemente comunicati o che i farmaci prescritti da un medico possano interagire negativamente con quelle prescritte da un altro. Pertanto, è essenziale che tutte le figure professionali comunichino con il medico che coordina la presa in carico del paziente, che in genere è l'ematologo/oncologo.

L'insufficienza del midollo osseo

La disfunzione del midollo osseo nei pazienti con AF può variare da lieve, con un citopenia asintomatica fino ad una grave anemia aplastica, MDS, o leucemia mieloide acuta (LMA). L'assenza di una insufficienza midollare, tuttavia, non esclude la diagnosi di AF. La maggior parte dei pazienti con AF (più del 90%) mostra una macrocitosi (i globuli rossi sono più grandi del normale) durante l'infanzia, la pubertà o nell'adolescenza. Tuttavia, la macrocitosi può essere diminuita da una concomitante carenza di ferro oppure da una malattia ereditaria del sangue come l'alfa o la beta-talassemia minor⁽¹⁻³⁾.

► È bene sapere

Il **midollo osseo** produce le cellule del sangue di cui l'organismo ha bisogno per funzionare e combattere le infezioni.

Le **cellule staminali emopoietiche** che risiedono nel midollo osseo producono tre tipi di cellule del sangue: i globuli rossi (eritrociti) per trasportare l'ossigeno ai tessuti corporei; i globuli bianchi (leucociti) per difendere il corpo contro le infezioni e le piastrine per coagulare il sangue.

La **disfunzione del midollo osseo** può manifestarsi nei modi seguenti:

- **Citopenia.** Carenza di qualunque tipo di cellula nel sangue.
- **Anemia aplastica** (precedentemente chiamata **pancitopenia**). Carenza di tutti e tre i tipi di cellule del sangue.
- **Trombocitopenia.** Carenza di piastrine.
- **Neutropenia.** Carenza di neutrofili.
- **Mielodisplasia (MDS).** Gruppo eterogeneo di malattie del midollo osseo caratterizzate dall'anomala produzione di cellule del sangue immaturi e difettosi.
- **Leucemia mieloide acuta (LMA).** Rapida e progressiva neoplasia della linea mieloide con diffusione del sangue, nella milza e nel midollo osseo.

L'età di insorgenza dell'insufficienza midollare nei pazienti con AF è estremamente variabile, anche tra fratelli. Circa 3 pazienti su 4 sviluppano un deficit midollare che va da lieve a grave entro il primo decennio di vita⁽⁴⁻⁶⁾. Raramente, l'insufficienza midollare da AF si presenta nei lattanti o nei bambini piccoli. Un'analisi di 754 pazienti nel Registro Internazionale dell'Anemia di Fanconi (RIAF) suggerisce che l'età media di insorgenza è di 7.6 anni. Tuttavia, questo studio ha analizzato pazienti che avevano principalmente difetti dei geni FANCA, FANCC e FANCG che sono i geni più frequentemente mutati nell'AF; per cui i risultati possono non essere rappresentativi dei pazienti con difetti genetici più rari⁽⁵⁾.

Negli adulti rispetto ai bambini, l'AF è meno comunemente diagnosticata per una disfunzione del midollo osseo; invece, la diagnosi di AF più comunemente avviene in seguito a presenza di cancro o di grave tossicità dopo la chemioterapia per un tumore maligno^(7,8). Un'insufficienza midollare severa, ma di solito transitoria, può svilupparsi durante la gravidanza in donne con AF non sottoposte a trapianto di midollo osseo.

Nonostante il nome fuorviante, l'AF spesso comporta lo sviluppo di neutropenia (basso numero di neutrofili), di trombocitopenia (basso numero di piastrine) e di anemia (basso numero di globuli rossi). Per ironia della sorte, la citopenia che comunemente porta alla diagnosi di AF è la trombocitopenia (solitamente con la macrocitosi eritrocitaria e livelli elevati di emoglobina fetale HbF). La diagnosi di AF dovrebbe essere considerata nella valutazione di un paziente con citopenia ipoproliferativa.

Le citopenie nei pazienti con AF richiedono un accurato iter diagnostico ematologico per escludere altre eventuali cause di citopenie diverse da quelle dovute ad insufficienza del midollo osseo. La cellularità midollare è meglio che sia valutata da una biopsia del midollo osseo.

I risultati devono essere interpretati nel contesto dell'esame del sangue periferico, perché la cellularità del midollo potrebbe essere eterogenea e soggetta a variazioni legate al campionamento. È utile seguire per ogni singolo paziente l'andamento della cellularità midollare e la conta delle cellule del sangue periferico nel tempo. L'intervento terapeutico non deve essere basato sulla sola cellularità del midollo in assenza di una citopenia periferica clinicamente rilevante o di una chiara evidenza (di solito per cambiamenti citogenetici) di una patologia mielodisplastica o maligna.

I pazienti con AF, sono ad alto rischio di sviluppare MDS e AML, che talvolta sono associate a alterazioni ricorrenti sui cromosomi 1, 3 e 7 (vedi sotto) ⁽⁹⁾. La leucemia linfocitica acuta (LLA) e i linfomi sono rari nei pazienti con AF e di solito limitati a pazienti con difetti genetici del gene FANCD1/BRCA2 ^(5, 10-12).

Le anomalie clonali e i dati su prelievi seriati di midollo osseo

Il midollo osseo dei pazienti con AF può mostrare segni di displasia (anomalo sviluppo o crescita), come l'asincronia maturativa fra nucleo e citoplasma, i megacariociti ipolobulati e le cellule eritroidi binucleate. Tali caratteristiche devono essere distinte dalle vere forme di MDS. La displasia del midollo osseo è comunemente associata alle sindromi da insufficienza midollare ereditarie e non necessariamente progredisce in LMA.

Nei pazienti con sindromi da insufficienza midollare ereditaria, è spesso difficile distinguere tra un midollo osseo con caratteristiche displastiche ma stabili ed una nuova displasia e MDS associate alla progressione in una LMA. È importante sottoporre il midollo osseo a regolari analisi citogenetiche (vedi sotto). Pertanto, per evitare confusione o l'indicazione prematura al trapianto di cellule staminali emopoietiche in pazienti con AF e altre sindromi da insufficienza del midollo osseo, la probabile disfunzione del midollo osseo merita un'attenta valutazione da parte di un emato-patologo con esperienza in tali rare sindromi.

La maggior parte degli ematologi concordano nel ritenere che un paziente con AF dovrebbe essere sottoposto ad un esame del midollo osseo (che include l'aspirato, la biopsia e l'analisi citogenetica) al momento della diagnosi; molti pongono indicazione ad eseguire questo test ogni anno.

Possono insorgere problemi di compliance quando i pazienti con AF raggiungono l'adolescenza o l'età adulta, o in caso di situazioni in cui l'osservanza di questo regime non è facilmente osservabile. Lo scopo degli esami midollari seriati è quello di individuare precocemente i segni dello sviluppo di una MDS o una LMA. Una minoranza di ematologi preferisce monitorare l'esame del sangue periferico frequentemente ed analizzare i cromosomi utilizzando un

test noto come fluorescenza in situ (FISH, come descritto di seguito e discusso nel capitolo 2) ed eseguire l'esame del midollo osseo solo se la conta cellulare del sangue periferico cambia. Siccome la LMA nei pazienti con AF è difficile da gestire ed attualmente è prevalentemente trattata con trapianto di cellule staminali, gli ematologi consigliano vivamente di eseguire esami del midollo osseo annuali e regolari analisi del sangue periferico (comprese le analisi di citogenetica), procedendo all'esame del midollo osseo se compare qualsiasi sospetto.

Il midollo osseo di un paziente con AF spesso contiene un minor numero di cellule rispetto al tasso normale per età del paziente, anche se nell'esame del sangue periferico le cellule sono normali o vicine alla normalità; pertanto, la cellularità midollare non può essere il miglior parametro per indicare la necessità di un intervento terapeutico. I criteri di intervento sono definiti qui di seguito e si basano sulla diminuzione delle cellule del sangue periferico (Tabella 1).

Tabella 1 - Gravità dell'insufficienza del midollo osseo

	Lieve	Moderata	Severa
Conta assoluta dei neutrofili (ANC)	< 1,500/mm ³	< 1,000/mm ³	< 500/mm ³
Conta delle piastrine	150,000-50,000/mm ³	< 50,000/mm ³	< 30,000/mm ³
Livello di Emoglobina	≥ 8 g/dL*	< 8 g/dL	< 8 g/dL

* Meno del valore normale per l'età ma ≥ 8 g/dl.

La morfologia o l'aspetto delle cellule del midollo osseo possono suggerire l'inizio della trasformazione della MDS in LMA. Tuttavia, la definizione di MDS è cambiata nel tempo. La MDS nell'adulto, che avviene in assenza di una propensione genetica, era inizialmente classificata secondo i criteri della classificazione French-American-British (FAB). Questo schema di classificazione è stato sostituito dai criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che ha una categoria specifica per i pazienti pediatrici con MDS nota come citopenia refrattaria dell'infanzia (RCC); la MDS nei pazienti con AF è classificata come MDS secondaria. In accordo con i criteri dell'OMS, si può considerare una MDS o RCC, se il midollo osseo ha modifiche displastiche (percentuale non specificata) in due differenti linee cellulari mieloidi, o in più del 10% delle cellule in una singola linea cellulare⁽¹³⁾. Uno studio, tuttavia, ha rilevato che fino al 25% dei donatori di midollo osseo sani presenta oltre il 10% di cellule displastiche in due o più linee cellulari⁽¹⁴⁾. Un altro problema di questo tipo di classificazione è che essa generalmente considera MDS derivanti da individui senza una sindrome ereditaria da insufficienza midollare identificata e quindi potrebbe non essere rappresentativa di ciò che si vede e ci si attende in individui con la AF.

Un'analisi di 4 coorti di pazienti con AF ha rivelato che l'incidenza cumulativa di LMA era di circa 15-20% all'età di 40 anni, e l'incidenza di MDS (senza revisione centralizzata) ha raggiunto circa il 40% a 50 anni di età⁽¹⁵⁾. La morfo-

logia del midollo osseo dovrebbe essere esaminata da un ematologo/emato-patologo esperto nella valutazione della MDS nei pazienti con insufficienza midollare ereditaria, in particolare l'AF, e deve essere interpretata nel contesto della conta delle cellule ematiche e dei risultati di citogenetica.

► È bene sapere

Un clone citogenetico, o anomalia clonale, si verifica quando un progenitore delle cellule del sangue o le cellule staminali acquisiscono una mutazione che fornisce loro un vantaggio competitivo.

La presenza di cloni citogenetici in un paziente con AF può determinare la prognosi del paziente. Il midollo osseo viene di solito esaminato tramite la G-banding analysis delle cellule in metafase, sebbene siano state proposte la FISH per cercare le mutazioni specifici comuni [per esempio, monosomia 7 o del (7q)] e l'ibridazione genomica comparativa (CGH) per chiarire ulteriori dettagli.

I risultati delle analisi di citogenetica del midollo osseo hanno rivelato diversi tipi e frequenze dei cloni in diverse coorti dei pazienti con AF. In alcuni casi, questi risultati hanno permesso ai pazienti di essere classificati come MDS/LMA. Da una delle prime analisi del RIAF si evince che il rischio di sviluppare una MDS e AML entro 3 anni dall'osservazione di un clone è di circa 1 su 3 (35%), mentre il rischio per i pazienti senza un clone è di 1 su 30 (3%); le anomalie nei cromosomi 1 e 7 sono quelle maggiormente coinvolte⁽¹⁶⁾. In un'altra coorte, è stato osservato come i cloni scomparissero o ricomparissero nella valutazioni midollari seriate eseguite. Queste fluttuazioni sono solitamente basate sull'analisi di un numero limitato di cellule a causa della natura aplastica del midollo e quindi complicano l'interpretazione dei risultati di un singolo campione di midollo⁽¹⁷⁾.

Il ruolo delle aberrazioni del cromosoma 3 è stato riportato per la prima volta in uno studio tedesco di 53 pazienti, 18 dei quali avevano aberrazioni cromosomiche (trisomie parziali o tetrasomie) che coinvolgevano il braccio lungo (q) del cromosoma 3. In questo gruppo di pazienti, il rischio di MDS/LMA a 3 anni è 9 su 10 (90%), rispetto a 1 su 10 (10%) per i pazienti senza aberrazioni nel cromosoma 3⁽⁹⁾.

In altri studi, le implicazioni prognostiche sono state più difficili da stabilire. Di un gruppo di 119 pazienti che sono stati sottoposti ad un trapianto di midollo osseo a Minneapolis, Minn., il 32% aveva aberrazioni clonali e 20/119 aveva un guadagno clonale del cromosoma 3q⁽¹⁸⁾. Tuttavia, molti dei partecipanti erano stati indirizzati al Centro di Minneapolis per una diagnosi di MDS e poiché il rilievo del guadagno del 3q e la diagnosi di MDS sono stati simultanei nella maggior parte dei pazienti riportati⁽¹⁸⁾, non è stato possibile valutare le implicazioni prognostiche del 3qG. Tra i 20 pazienti che avevano un guadagno di 3q, 4 ave-

vano MDS, 2 erano borderline, 3 non avevano MDS e 11 avevano altri cloni ed avevano MDS.

Un gruppo di lavoro indiano non ha trovato alcuna aberrazione 3q in 10 pazienti con AF progredita a MDS e LMA. Cinque di questi pazienti hanno sviluppato altri cloni⁽¹⁹⁾.

In un gruppo di pazienti di Cincinnati, 4/64 senza MDS e 6/13 con MDS/LMA aveva un guadagno di 3q, ma quando si teneva conto del tempo di follow-up, non si mostrava un'associazione significativa fra aberrazioni cromosomiche del 3 e il rischio di MDS/LMA⁽²⁰⁾.

Infine, uno studio francese su 57 pazienti con AF ha rilevato un guadagno di 3q in 12 dei 29 pazienti con MDS e AML e in nessuno dei 20 un'anemia aplastica⁽²¹⁾. È importante notare come la metodologia utilizzata per l'analisi citogenetica differiva in questi lavori e la metodologia ottimale per rilevare, confermare e seguire l'andamento delle aberrazioni cromosomiche, non è ancora saldamente stabilita.

Considerati tutti insieme, i risultati di questi studi suggeriscono che il guadagno del 3q può essere associato a MDS/LMA, sebbene il suo significato prognostico non sia del tutto chiaro, in particolare in caso in cui tale anomalia sia isolata.

Così come nei non affetti da AF, la comparsa della monosomia 7 e di più delezioni in 7q sono generalmente premonitori di una prognosi infastidita con alto rischio di sviluppare MDS/LMA, mentre la trisomia dell'1q non è stata ancora associata in maniera convincente alla prognosi. Tuttavia, studi prospettici longitudinali di grandi numeri di pazienti sono necessari per chiarire il ruolo prognostico di specifici tipi di cloni e specifiche combinazioni di aberrazioni. Uno studio prospettico in corso a Berlino sta utilizzando la FISH di interfase per confrontare l'insorgenza e l'individuazione delle aberrazioni cromosomiche sul cromosoma 1, 3 e 7 sia nel midollo osseo che nel sangue periferico. I risultati di questo studio sono tanto attesi e certamente influenzereanno in futuro lo standard dei trattamenti per i pazienti con AF⁽²²⁾.

In sintesi, in base alle nostre conoscenze attuali, i medici devono essere cauti e valutare la letteratura più recente durante il trattamento di un paziente che ha un clone ma manca di altre anomalie nella conta delle cellule ematiche o di anomalie mielodisplastiche nel midollo. Nonostante la presenza di un clone, il paziente può avere un'ematopoesi stabile (produzione di cellule del sangue) ed un'eventuale relativamente favorevole prognosi a lungo termine; in tali casi, un trapianto di cellule staminali può sottoporre il paziente ad un inadeguato rischio di morbilità e mortalità.

La definizione di insufficienza del midollo osseo

L'insufficienza del midollo osseo si manifesta clinicamente con una conta delle cellule ematiche non appropriata per l'età a causa della ridotta produzione di cellule del sangue. Mentre molti pazienti progrediscono verso una franca

anemia aplastica, altri possono mantenere un numero di cellule ematiche lievemente anormali per anni e decenni.

La sorveglianza clinica e la gestione terapeutica sono guidate dalla gravità della citopenia, dalla stabilità della conta delle cellule ematiche, dalla presenza di anomalie morfologiche e citogenetiche del midollo, dalla presenza di genotipi potenzialmente ad alto rischio come descritto nel capitolo 1, tabella 3, dalla qualità della vita del paziente e dalla volontà dei pazienti e delle loro famiglie.

L'insufficienza midollare può essere classificata in tre categorie, a seconda del grado di citopenia osservato (Tabella 1). Queste definizioni sono più che semantiche in quanto definiscono anche i punti in cui dovrebbero essere considerate le diverse opzioni per la gestione clinica.

È importante sottolineare che per soddisfare questi criteri di insufficienza midollare, le citopenie devono essere persistenti e non transitorie, o secondarie ad altre cause curabili, come le infezioni, i farmaci, la perdita/distruzione delle cellule del sangue periferico o le carenze nutrizionali.

Il monitoraggio clinico dell'insufficienza del midollo osseo

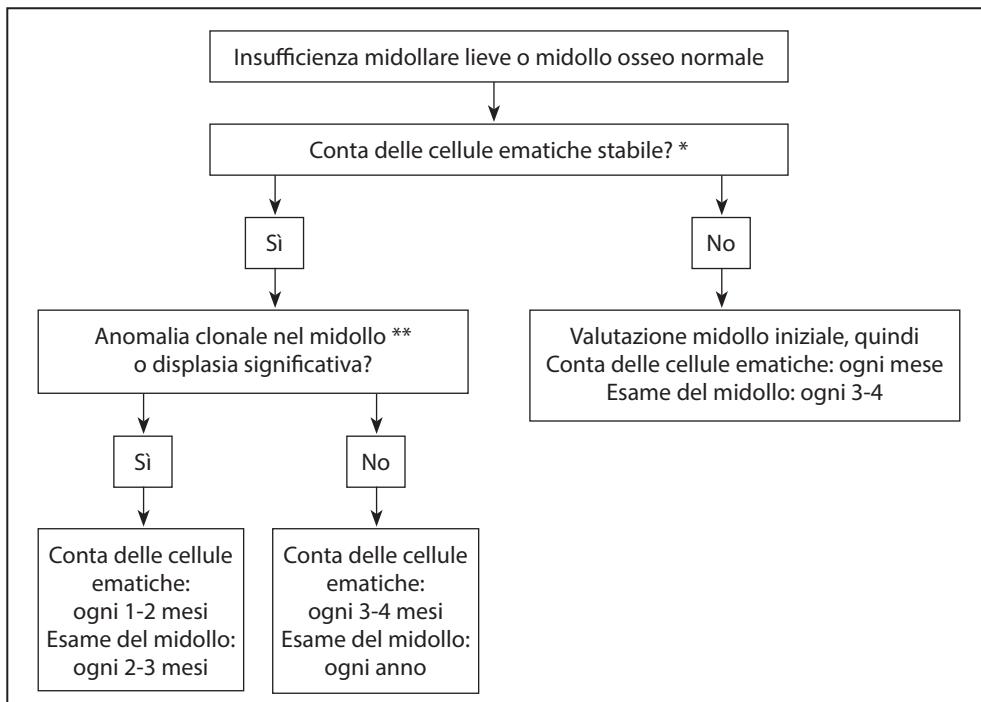
Le attuali linee guida per il monitoraggio dell'insufficienza del midollo osseo sono riassunte di seguito. Queste raccomandazioni potranno essere modificate in base ai nuovi dati che si renderanno disponibili ed i pazienti sono invitati a consultare un ematologo con esperienza sull'AF. Il test deve essere individualizzato come indicato.

Come minimo, l'esame del midollo osseo deve consistere in un aspirato per valutare la morfologia e la citogenetica con il G-banding e la FISH (dove disponibili) per cercare le anomalie cromosomiche che sono comunemente associate con MDS e LMA nei pazienti con AF.

La biopsia del midollo osseo fornisce preziose informazioni sull'architettura e sulla cellularità del midollo.

Il monitoraggio periodico è importante per valutare il significato di un'anomalia citogenetica clonale e la comparsa di MDS o di una franca leucemia e per identificare la presenza di anomalie citogenetiche che possono suggerire un immediato intervento o almeno di iniziare a prendere in considerazione il trapianto.

La valutazione annuale del midollo osseo, a partire dall'età di 2 anni, permette la comparazione con i precedenti campioni di midollo dello stesso paziente. La disponibilità di campioni di midollo seriati facilita la valutazione della progressione del midollo del paziente e consente di prendere decisioni più consapevoli circa il significato di un'anomalia clonale. L'analisi FISH in cellule del sangue periferico con sonde specifiche per MDS/LMA nell'AF può ridurre la frequenza degli esami del midollo osseo a più di 1 anno; tuttavia, questa tecnica può non essere ampiamente disponibile e l'efficacia di tale approccio non è ancora stata pubblicata.



* Il persistente aumento o diminuzione della conta delle cellule ematiche senza causa apparente richiede una valutazione di midollo osseo.

** Specifiche alterazioni clonali possono giustificare un trattamento immediato o un più stretto monitoraggio.

Figura 1 - Il monitoraggio clinico dell' insufficienza midollare.

Le raccomandazioni per il monitoraggio clinico del midollo osseo (Figura 1) sono le seguenti:

- ***Una conta ematica periferica stabile con midollo normale o con lieve insufficienza e senza anomalie citogenetiche clonali.***

Per i pazienti con una conta delle cellule del sangue normale e assenza di anomalie citogenetiche clonali del midollo, un esame emocromocitometrico con formula leucocitaria dovrebbe essere ricontrollato ogni circa 3-4 mesi e un aspirato di midollo osseo con citogenetica ed una biopsia osteomidollare dovrebbero essere eseguiti con cadenza annuale.

Un simile regime di monitoraggio è raccomandato per i pazienti con anomalie lievi ma stabili a livello del sangue periferico senza anomalie midollari clonali associate.

- ***Conta delle cellule del sangue periferico stabile con midollo osseo normale o lieve insufficienza midollare con presenza di anomalie citogenetiche clonali.***

Per i pazienti con un'alterazione citogenetica clonale del midollo (in assenza di una morfologia di MDS) con una normale o leggermente bassa conta di cellule ematiche, ma stabile nel tempo, si dovrebbe prendere in considerazione di

eseguire esame emocromocitometrico ed esame del midollo con una maggiore frequenza (come indicato dalle condizioni cliniche del paziente) per monitorare la progressione verso una MDS o una leucemia. Sarebbe ragionevole analizzare la conta delle cellule del sangue ogni 1-2 mesi e il midollo osseo ogni 1-6 mesi inizialmente per determinare se i valori ematologici sono stabili o presentano cambiamenti progressivi. Allo stesso modo, dovrebbero essere controllate le anomalie citogenetiche e le alterazioni morfologiche del midollo. Se la conta delle cellule ematiche è stabile, allora può essere allungato l'intervallo di tempo tra gli esami del midollo osseo.

La preparazione ad un eventuale trapianto di cellule staminali, tra cui la tipizzazione HLA dei membri della famiglia, un chiarimento sullo status del donatore e la disponibilità, il contatto con un centro di trapianto di cellule staminali, dovrebbe essere al più presto messa in atto, perché la progressione clonale sfavorevole o un peggioramento dell'insufficienza midollare potrebbero sopraggiungere rapidamente. Tuttavia, in alcuni casi i cloni sono rimasti stabili per più di una dozzina di anni senza il trapianto.

- ***Aumento o diminuzione della conta delle cellule nel sangue periferico.***

I pazienti con progressivo cambiamento della conta delle cellule nel sangue periferico senza una causa sottostante clinicamente evidente (ad es., risposta transitoria a un'infezione acuta o una mielosoppressione secondaria a farmaci) richiedono un'immediata valutazione con un esame emocromocitometrico completo ed un esame del midollo osseo con citogenetica. L'aumento delle cellule del sangue periferico può essere dovuto sia allo sviluppo di MDS/LMA (per cui il trapianto di cellule staminali potrebbe essere un'urgenza) o, raramente, la reversione di una mutazione germinale nelle cellule staminali del midollo osseo che ripopola il midollo stesso con le cellule normali (mosaicismo delle cellule staminali somatiche). Tali pazienti richiedono un attento monitoraggio con un emocromo completo almeno ogni 1-2 mesi, e un esame del midollo con citogenetica ogni 1-6 mesi. Dovrebbero essere organizzati opportuni piani di intervento da attuare nel caso di progressione clonale sfavorevole del midollo od una rapida evoluzione peggiorativa dell'insufficienza midollare.

Le opzioni di trattamento per l'insufficienza midollare

I trattamenti disponibili per l'insufficienza del midollo osseo in pazienti con AF sono descritti qui di seguito. Sono discussi i rischi e i benefici di ogni trattamento. Una proposta di algoritmo di trattamento è presentata, in questo capitolo, nelle "Linee guida per la gestione dell'insufficienza del midollo osseo".

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, descritto in dettaglio nel capitolo 11) è attualmente l'unico trattamento curativo per l'insufficienza del midollo osseo, anche se non cura le complicanze non ematopoietiche

dell'AF. I pazienti con AF generalmente sperimentano un'eccessiva tossicità dalla chemioterapia e dalle radiazioni utilizzate nei regimi di condizionamento pre-trapianto a causa del loro difetto di riparazione del DNA. Ottimi risultati per il trapianto da donatore familiare compatibile sono stati raggiunti negli ultimi anni con l'utilizzo del chemioterapico fludarabina e di altri regimi di condizionamento modificati^(23, 24).

Rispetto a quelli del passato, i regimi attualmente disponibili con donatori alternativi hanno notevolmente migliorato i risultati, il che rappresenta una nuova opportunità per i pazienti⁽²⁵⁻²⁷⁾. Questi regimi alternativi di trapianto da donatore non consanguineo continueranno ad evolversi nei prossimi anni e necessitano di essere discussi su base individuale con un medico esperto in trapianti per i pazienti con AF.

Poiché i migliori risultati del trapianto sono ottenuti in pazienti giovani che non hanno ancora sviluppato complicanze mediche legate all'insufficienza midollare, i pazienti e le loro famiglie che scelgono il trapianto come opzione terapeutica sono generalmente incoraggiati a procedere precocemente, fin dalle prime fasi di malattia. Tuttavia, le problematiche relative ai tempi del trapianto sono complicate dal rischio di morbilità e mortalità legate al trapianto e dagli effetti collaterali a lungo termine sconosciuti correlati al trapianto nei pazienti con AF. La cosa più importante, è che attualmente non è possibile prevedere anticipatamente, per la stragrande maggioranza chi progredirà verso un'insufficienza midollare severa e chi no, il trapianto prima dello sviluppo di un'insufficienza midollare significativa può sottoporre inutilmente un sottogruppo di pazienti a morbilità e mortalità precoci e tardive legate al trapianto.

L'effetto degli attuali regimi di trapianto sui rischi a lungo termine correlati al trapianto come lo sviluppo di tumori solidi rimane sconosciuto. Per esempio, la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) è stata identificata come un importante fattore di rischio per carcinoma a cellule squamose orale in pazienti con AF^(28, 29) ma oggi molte misure di supporto innovative hanno diminuito il tasso di GvHD. Un dialogo costante con uno specialista in trapianti per i pazienti con AF deve essere iniziato subito dopo la diagnosi di AF.

Gli androgeni

Gli androgeni sintetici sono stati ampiamente utilizzati per il trattamento delle citopenie in pazienti con AF da più di 50 anni. Gli effetti benefici degli androgeni sono più evidenti per i globuli rossi e le piastrine, ma anche la conta dei neutrofili può migliorare^(30, 31).

I meccanismi mediante i quali gli androgeni aumentano i valori ematici del sangue periferico e la cellularità midollare nei pazienti con AF sono ancora poco chiari.

I vantaggi dell'uso degli androgeni comprendono l'assenza di rischio di mortalità correlata alla terapia sia a breve termine che a lungo termine e la lunga esperienza su questi farmaci. Gli effetti collaterali sono stati ben documentati e

Riquadro 1 Possibili effetti indesiderati di androgeni
Virilizzazione , incluso l'acne, aumento della peluria in viso/perdita dei capelli, abbassamento del timbro della voce, sviluppo di peli pubici, aumento del pene o del clitoride e priapismo (erezione dolorosa) nei giovani ragazzi.
Scatto di crescita seguito da chiusura prematura dell'epifisi (regioni delle ossa coinvolte nella crescita scheletrica) e aggravamento della bassa statura da adulto.
Iperattività e cambiamenti di carattere come nella pubertà e l'aggressività.
Ittero colestatico o ipertransaminasemia.
Adenoma epatico (benigno) o carcinoma epatocellulare (maligno).
Pielosi epatica (sviluppo cavità ematiche nello spessore del fegato).
Ipertensione

sono legati alla massima dose di androgeni data per chilogrammo (kg) di peso corporeo. I principali potenziali effetti collaterali associati alla terapia con androgeni sono elencati nel Riquadro 1.

Più della metà dei pazienti con AF che vengono trattati con androgeni risponderà almeno transitoriamente. Sebbene un sottogruppo di pazienti che inizialmente risponde può diventare refrattario nel tempo, sembra che ben il 10-20% dei pazienti che riceve una terapia androgenica continua a basso dosaggio potrebbe non aver mai bisogno di un trapianto, a meno che non sviluppi una MDS/LMA. Quindi, un trattamento con androgeni può ritardare un trapianto di mesi e addirittura anni nei pazienti responsivi. Ciò è particolarmente importante per i pazienti e le loro famiglie che rifiutano un immediato trapianto (HSCT), per i pazienti con un donatore non compatibile, per i casi in cui non esiste accesso a Centri che si occupino di HSCT e per i pazienti per i quali il trapianto sarebbe associato ad un rischio molto elevato. L'uso degli androgeni per ritardare il trapianto può essere associato ai seguenti rischi:

- Gli androgeni non prevengono la progressione in LMA, che, una volta sviluppata, può aumentare significativamente i rischi associati al trapianto.
- I pazienti saranno più vecchi quando il trapianto potrebbe essere necessario, o possono aver acquisito infezioni virali, il che può essere problematico per eseguire il trapianto.

La decisione di utilizzare gli androgeni per ritardare il trapianto può essere molto difficile per i pazienti con AF e le loro famiglie, e può richiedere tempo e consultazioni con più di uno specialista e/o di un centro.

Il risultato principale della terapia con androgeni è aumentare/stabilizzare i livelli dell'emoglobina, anche se possono migliorare e stabilizzare la conta pia-

strinica. Una terapia con androgeni deve essere presa in considerazione quando il paziente scende a valori dell'emoglobina al di sotto di 8 g/dL o la conta piastrinica scende al di sotto 30.000/mm³ (classificati come gravi AA nella Tabella 1).

Poiché non vi è alcuna evidenza (cioè, nessuno studio è stato eseguito/riportato) che gli androgeni possono prevenire l'insufficienza del midollo osseo, il trattamento deve iniziare quando i valori dell'emocromo scendono a livelli clinicamente significativi, ma prima che il midollo diventi completamente privo di cellule staminali ematopoietiche che possano essere stimolate dagli androgeni (questo può essere il punto in cui i pazienti/genitori desiderano avviare un trattamento attivo).

Dal 1961 l'androgeno più comunemente usato è l'ossimetonone^(30,31). La dose iniziale di ossimetonone dovrebbe essere circa 2 mg/kg al giorno (ma può essere richiesta una dose pari a 5 mg/kg) arrotondata a 1/4 di compressa (normalmente sono disponibile compresse da 50 mg, ma sono divisibili). La maggior parte dei pazienti risponde entro 3 mesi alla dose iniziale con una stabilizzazione o un aumento dell'emoglobina o del numero di piastrine. Se si verifica una risposta, allora la strategia generale è ridurre lentamente la dose giornaliera di ossimetonone con decremento del 10-20% ogni 3 o 4 mesi fino a raggiungere la dose ottimale con il minor numero di effetti collaterali.

Nel corso del tempo, gli effetti collaterali rappresentati dall'accelerazione della crescita lineare (con chiusura prematura delle placche di accrescimento) e l'aumento di peso riducono effettivamente la dose individuale per chilogrammo di peso corporeo. Pertanto, nel paziente la dose/kg deve essere ricalcolata prima di effettuare gli aggiustamenti del dosaggio.

Il paziente e la sua famiglia dovrebbero essere informati circa i possibili effetti collaterali dell'ossimetonone. Si deve fare ogni sforzo possibile per ridurre al minimo gli effetti collaterali con l'adattamento della dose e, quando possibile, l'utilizzo della dose minima efficace.

Il trattamento topico dell'acne severa con perossido di benzoile ed antibiotici topici (clindamicina o eritromicina) possono rendere il trattamento con androgeni più tollerabile da parte del paziente. A lungo termine l'uso degli androgeni può portare alla riduzione/disfunzione nello sviluppo del testicolo nei maschi a causa della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico (un complesso sistema basato su ormoni che regolano molte funzioni corporee, tra cui la funzione e produzione di ormoni sessuali delle gonadi). Un'opportuna discussione degli effetti collaterali mascolinizzanti della terapia con androgeni è molto importante. Tuttavia, un midollo con una funzionalità insufficiente mette in pericolo la vita e tutti gli interessati devono pesare gli effetti collaterali per i pazienti maschi/femmine contro i potenziali benefici.

Se dopo 3-4 mesi non si ottiene alcuna risposta, quindi, in assenza di altre cause di citopenie come le infezioni virale o batteriche il trattamento con ossimetonone deve essere interrotto, anche se vi sono segnalazioni aneddotiche

di pazienti che hanno risposto dopo 6 o più mesi. I miglioramenti dei livelli di emoglobina possono essere evidenti prima dei miglioramenti della conta piastrinica e l'aumento dei globuli bianchi può verificarsi in un secondo momento o essere inesistenti.

L'ossimetonone è stato il primo degli androgeni approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'anemia aplastica. È comunque degno di nota che i culturisti considerano l'ossimetonone essere il più forte e il più efficace degli steroidi orali con altissimi effetti androgenici e anabolizzanti. Esso è stato largamente impiegato dai culturisti, dagli atleti, e anche nei cavalli da corsa. Nel mondo anche altri androgeni sintetici sono stati utilizzati per i pazienti con AF. Per esempio, lo stanozololo è stato utilizzato in Asia e l'osandrolone è stato utilizzato recentemente a Cincinnati in Ohio^(32,33); tuttavia, questi due androgeni hanno un forte effetto anabolizzante e androgenico e, come l'ossimetonone, ne è vietato l' utilizzo da parte degli atleti.

Alcuni casi riportati⁽³⁴⁻³⁶⁾ in letteratura dimostrano che pazienti sia maschi che femmine con AF possono trarre beneficio dal trattamento con danazolo, un androgeno sintetico attenuato che produce meno effetti di virilizzazione dell'osimetonone. Un recente studio retrospettivo ha dimostrato l'efficacia del danazolo in 7 degli 8 pazienti con AF (dose iniziale 3,5-7,7 mg/kg al giorno): tre pazienti (2 femmine e 1 maschi) sono stati trattati con successo per più di 3 anni e 1 femmina per più di 10 anni senza presentare un'insufficienza midollare progressiva che necessitasse di trapianto di cellule staminali⁽³⁶⁾. L'efficacia comparativa del danazolo verso l'ossimetonone per trattare l'insufficienza midollare in pazienti affetti da FA è sconosciuto. Il danazolo è stato utilizzato in dosi di 200-800 mg/die (3.3-13.3 mg/kg per una donna di 60 kg) per mesi nelle donne per trattare l'endometriosi e viene ancora utilizzato come profilassi a lungo termine per angioedema ereditario ad una dose di circa 5 mg/kg al giorno⁽³⁷⁾.

Non esistono dati a sostegno della provocatoria nozione di utilizzare basse dosi di prednisone per evitare la tossicità da androgeni. Inoltre, la terapia con prednisone comporta il rischio di ulteriore tossicità ossea, quali necrosi avascolare o osteoporosi. Pertanto, il suo uso non è più consigliato nei pazienti con la AF.

Tra i potenziali effetti tossici degli androgeni c'è la tossicità epatica, per la quale deve essere attivata una sorveglianza routinaria. I pazienti in terapia con androgeni devono essere monitorati per i tumori del fegato e sottoposti a regolari test di funzionalità epatica (LFT) alla ricerca di anomalie. Gli esami del sangue per tali test devono essere eseguiti ogni 3 o 6 mesi, e un'ecografia epatica deve essere eseguita ogni 6-12 mesi. L'alfa-Fetoproteina è stata utilizzata come marcatore precoce di carcinoma epatocellulare⁽³²⁾. Purtroppo, non sempre i livelli di transaminasi nel sangue sono correlati con il grado di infiammazione riscontrato alla biopsia epatica. Se i livelli delle transaminasi epatiche aumentano di un valore fino a 3-5 volte superiore al normale, la dose dell'androgeno deve essere diminuita fino alla normalizzazione degli esami del sangue. Adenomi

epatici androgeni-dipendenti possono svilupparsi nel trattamento androgenico a lungo termine e sono sostanzialmente dovuti alla tossicità epatocellulare del 17alfa-alchilati androgeni (che includono, ossandrolone, ossimetonone stanazolol, e altri, ma non il danazolo). Gli adenomi epatici si possono risolvere dopo l'interruzione del trattamento con androgeni, ma alcuni possono persistere per anni dopo che la terapia con androgeni è terminata. Gli adenomi del fegato non sono una controindicazione al trapianto. Se i test di screening pongono dubbi circa la presenza di un carcinoma epatocellulare, una biopsia epatica deve essere presa in considerazione e la biopsia va eseguita utilizzando una tecnica adeguata al rischio di sanguinamento del paziente. Anche senza ulteriori fattori di rischio, le trasformazioni maligne possono verificarsi dopo anni dal trattamento con androgeni⁽³²⁾.

Le citochine

Molte citochine sono state valutate per la loro capacità di stimolare il midollo osseo nei pazienti con AF, ma in nessuno studio è stato dimostrato un completo successo. Le citochine come il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF)⁽³⁸⁾ e fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF)⁽³⁹⁾ possono infatti migliorare la conta dei neutrofili nei pazienti con AF. Il GM-CSF non è più disponibile per uso clinico.

È importante sottolineare che una bassa conta di neutrofili che si verifica in modo isolato e non associata ad infezioni batteriche non è un'indicazione al trattamento con citochine. Il trattamento con altre citochine non ha mostrato alcun beneficio in pazienti con AF.

Tuttavia, nuovi agenti come i farmaci trombopoietino-mimetici, non sono stati testati in pazienti con AF.

Il trattamento con G-CSF può essere preso in considerazione se la neutropenia è associata a infezioni gravi o ricorrenti, in particolare se la conta dei neutrofili è persistentemente inferiore a 500/mm³ o come "ponte" a breve termine pre-trapianto. Storicamente, alcuni pazienti in trattamento G-CSF hanno mostrato miglioramenti dei livelli dell'emoglobina o della conta piastrinica; questi effetti sono probabilmente dovuti al trattamento o alla riduzione delle infezioni. Il follow-up a lungo termine non è stata pubblicato.

Il trattamento con G-CSF è iniziato in maniera tipica con una dose bassa di 5 µg/kg al giorno; uno studio pubblicato sul G-CSF⁽³⁸⁾ ha riportato che nessun paziente con FA ha richiesto una dose più alta per mantenere una conta di neutrofili superiore a 1000/mm³. I pazienti sono stati mantenuti con dosi basse somministrate meno frequentemente (ad es., a giorni alterni o da 2 a 3 volte a settimana) e la dose deve essere diminuita fino alla dose minima efficace. Generalmente il trattamento deve essere interrotto se la conta dei neutrofili non riesce a migliorare dopo 8 settimane di terapia con G-CSF. Recentemente, le preparazioni ad azione protracta a base di G-CSF sono diventate disponibili e offrono il vantaggio di una ridotta frequenza di iniezioni (una prospettiva particolarmente

allettante per i pazienti trombocitopenici); tuttavia, non ci sono dati in letteratura sul loro uso in pazienti con AF.

Un aspirato midollare e/o una biopsia osteomidollare con analisi citogenetica su sangue midollare sono raccomandati prima dell'inizio del trattamento con citochine, dato il rischio teorico di stimolare la crescita di un clone leucemico. È ragionevole, nei pazienti trattati con citochine, monitorare la morfologia e la citogenetica del midollo osseo ogni 6 mesi.

Nell'impostazione di una di terapia con citochine, non c'è in letteratura un'indicazione clinica convincente per il trattamento di pazienti con alterazioni clonali. In tali casi, l'uso di citochine dovrebbe essere valutato con gli esperti nella cura di pazienti con FA.

Trasfusione di emoderivati

Le trasfusioni di globuli rossi o di piastrine possono essere necessarie prima di un intervento chirurgico o nelle seguenti situazioni cliniche:

- Per gestire i sintomi di anemia.
- Per i pazienti con sanguinamento significativo (trombocitopenia).
- Per i pazienti affetti da insufficienza midollare progressiva che non rispondono al androgeno o terapia con G-CSF.
- Per i pazienti affetti da insufficienza midollare che non hanno prospettive di eseguire un trapianto in tempi brevi (a causa della mancanza di un donatore compatibile, comorbidità, situazioni socio-economiche che precludono il trapianto e/o la mancanza di interesse nel perseguire il trapianto come terapia).

Le trasfusioni di globuli rossi e delle piastrine possono rappresentare un'ancora di salvezza per i pazienti per i quali non sono disponibili altre opzioni di trattamento.

Le trasfusioni possono essere richieste frequentemente, anche una volta a settimana. Le complicazioni delle trasfusioni ripetute comprendono il sovraccarico di ferro (vedi sotto) e le allosensibilizzazioni, entrambi delle quali possono complicare un HSCT, così come le reazioni allergiche. Tuttavia, la maggior parte dei medici dei centri di trapianto FA ritengono che ricevere meno di 10-20 trasfusioni non fa aumentare il rischio per il trapianto.

I protocolli sperimentali

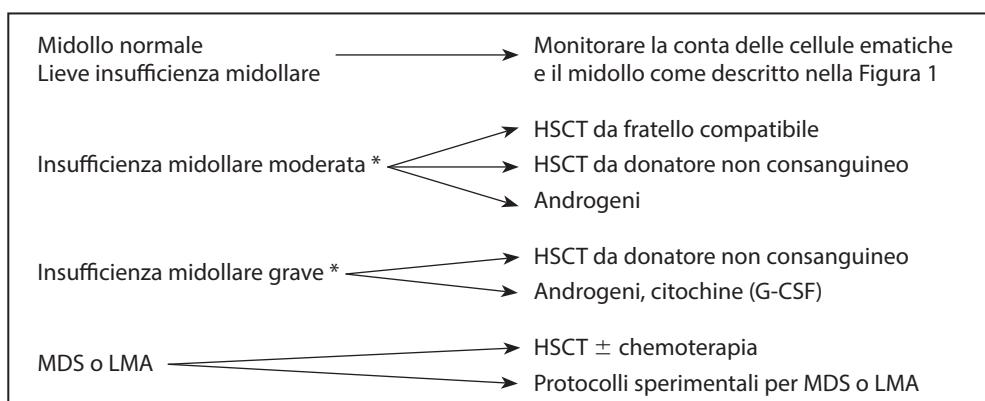
I protocolli di sperimentazione di nuove terapie devono essere considerati in tutti i pazienti con AF e le loro famiglie che vogliono partecipare. Potrebbe essere particolarmente importante per i pazienti che non rispondono al trattamento con androgeni o citochine, che non dispongono di un donatore compatibile o che hanno un livello inaccettabile di rischio correlato all'esecuzione del trapianto (vedi capitolo 11).

Linee guida per la gestione dell'insufficienza del midollo osseo

Poiché la FA è una malattia rara, per guidare le decisioni terapeutiche, non sono disponibili studi prospettici randomizzati che confrontino diversi approcci terapeutici. Pertanto, i rischi e i benefici delle opzioni di trattamento disponibili devono essere discusse con ematologi esperti di FA. Un algoritmo di trattamento proposto è presentato di seguito (Figura 2).

Al momento della diagnosi di FA:

- I pazienti devono essere indirizzati ad un ematologo con esperienza in AF per il monitoraggio e la gestione medica.
- I pazienti con qualsiasi grado di insufficienza midollare devono essere subito inviati ad un centro di trapianto con esperienza di AF per avviare una discussione sulle opzioni di trattamento disponibili e per valutare le potenziali opzioni di trapianto. Questo darà alle famiglie l'opportunità di avviare il trapianto in un momento ottimale per il paziente e la famiglia stessa. Se il paziente non presenta alterazioni ematologiche al momento della diagnosi, è ragionevole differire il suo invio presso un centro di trapianto. Il medico deve raccogliere i dati circa una dettagliata anamnesi familiare e effettuare una tipizzazione ad alta risoluzione dell'HLA del paziente, dei genitori e dei fratelli per valutare la disponibilità di un donatore di midollo osseo disponibile per il paziente (probabili donatori dovrebbero essere sottoposti ad ulteriori controlli per escludere la FA).
- Nelle famiglie consanguinee o nelle famiglie con particolari tipi di HLA, altri membri della famiglia oltre ai genitori e ai fratelli possono essere sottoposti a tipizzazione HLA.
- Alcune famiglie potrebbero esprimere il desiderio di concepire figli senza AF che possono servire come donatori compatibili per un fratello con AF (vedi capitoli 11 e 17). Tali famiglie dovrebbero essere inviate a medici adeguati per una consulenza genetica.



* Rappresentano i punti nodali in cui la discussione dei rischi/benefici delle varie opzioni terapeutiche dovrebbe essere avviata. Fare riferimento al testo per la discussione.

Figura 2 - Algoritmo dell'insufficienza midollare

Linee guida per i pazienti con normale conta delle cellule ematiche o lieve insufficienza del midollo osseo

I medici dovrebbero monitorare l'emocromo del paziente, la morfologia e citogenetica del midollo osseo come precedentemente descritto finché è richiesto un ulteriore intervento terapeutico. Poiché il rischio di complicanze legate al trapianto è più basso nei pazienti più giovani di 10 anni di età, alcuni medici hanno proposto che il trapianto potrebbe essere proposto ai giovani pazienti con FA prima del potenziale sviluppo insufficienza midollare. Tuttavia, questa proposta, nota come trapianto preventivo, rimane controversa, poiché alcuni pazienti potrebbero non sviluppare mai una significativa insufficienza midollare e sarebbero inutilmente sottoposti a morbilità e mortalità precoci e tardive associate al trapianto.

Inoltre, il trapianto può ridurre al minimo il rischio di tumore maligno midollare ma aumenta il rischio di altri tumori maligni in pazienti con AF. Sono in corso ricerche per chiarire i fattori che possono essere utilizzati per identificare i pazienti con AF che potrebbero beneficiare di un trapianto in giovane età. Le famiglie interessate a questo approccio sperimentale dovrebbero avere un'attenta discussione con medico ematologo e con un esperto in trapianto.

Linee guida per i pazienti con insufficienza midollare moderata

I medici devono considerare il trapianto di cellule staminali allogenico per tutti i pazienti che hanno un fratello HLA-identico; in caso contrario, se il paziente è asintomatico, continuare a monitorare i valori ematici e la morfologia e citogenetica del midollo osseo.

Alcuni pazienti e le famiglie non possono sentirsi pronte per il trapianto pur avendo un fratello HLA-identico e possono preferire di ritardare il trapianto utilizzando androgeni (talvolta a dosi ridotte). In tali casi, una consulenza individualizzata è molto importante; il contatto con altre famiglie e gruppi di sostegno familiare può anche risultare molto utile.

I pazienti che non dispongono di un fratello HLA-identico dovrebbero consultare un centro trapianti per pianificare un possibile futuro trapianto da donatore non consanguineo (vedere "Linee guida per i pazienti con grave insufficienza midollare" qui di seguito). La gestione dovrebbe includere una tipizzazione HLA ad alta risoluzione e una ricerca preliminare attraverso il Registro Nazionale dei donatori di midollo osseo (o altri registri/organizzazioni nazionali e internazionali) per una ricerca preliminare di potenziali donatori HLA compatibili.

La selezione di un donatore richiede ulteriori test di conferma nonché la determinazione della disponibilità del donatore. Questo processo implica un carico notevole per le famiglie e i curanti e non deve essere intrapreso fino a che non si stia programmando attivamente il trapianto sono in corso. Le informazioni relative al numero di potenziali donatori disponibili sono utili per stimare la quantità di tempo che sarà probabilmente richiesto per completare la ricerca

del donatore se l'insufficienza midollare progredisce ed emerge l'imminente necessità di un trapianto.

I pazienti che non desiderano procedere al trapianto, o che hanno fattori di rischio che aumentano notevolmente i rischi associati al trapianto, dovrebbero ricevere gli androgeni e/o trasfusioni se l'emoglobina scende ad un livello inferiore di 8 g/dl, se le piastrine sono inferiori a 20.000-30.000 /mm³, o se sono presenti i segni clinici di anemia o sanguinamento.

Linee guida per i pazienti con grave insufficienza midollare

Per i candidati ritenuti idonei bisogna considerare un trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore consanguineo o non consanguineo.

Per i pazienti che presentano fattori di rischio che conferiscono un rischio inaccettabile per il trapianto o che non vogliono essere sottoposti a trapianto si dovrebbe prendere in considerazione un trattamento con androgeni, citochine e/o trasfusioni.

Linee guida per i pazienti con grave insufficienza midollare che non risponde al trattamento con androgeni/citochine e che hanno un rischio trapianto inaccettabile o che non hanno un donatore adeguato

Considerare la terapia di supporto trasfusionale e/o i protocolli sperimentali.

Linee guida per i pazienti con MDS e LMA

Nessuna terapia standard è stata stabilita per i pazienti con AF che hanno MDS e LMA. Le opzioni di trattamento comprendono la chemioterapia, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche con o senza precedente chemioterapia di induzione, ed i trials di Fase I/II per le MDS e LMA. La chemioterapia dovrebbe essere intrapresa dai centri con esperienza in AF. Poiché la chemioterapia può causare una grave o prolungata, o addirittura irreversibile mielosoppressione nei pazienti con AF, dovrebbero essere presi in considerazione piani di back-up con rescue con cellule staminali. Se i pazienti hanno una MDS/LMA al momento della diagnosi della AF, in questi casi può essere utilizzata una chemioterapia a bassa intensità per preparare i pazienti al trapianto. La letteratura sui regimi chemioterapici per pazienti portatori di AF e con LMA è scarsa e limitata per la mancanza di un follow up longitudinale a lungo termine. Non è chiaro se la chemioterapia prima del trapianto migliori o peggiori l'outcome.

Terapia di supporto per i pazienti con grave insufficienza midollare

L'anemia

L'insorgenza dell'anemia nei pazienti con AF è subdola. I livelli dell'emoglobina devono essere attentamente monitorati, come sopra indicato, in modo che il trattamento può essere avviato prima che sia necessaria una trasfusione di emazie concentrate. Il trattamento dell'anemia dovrebbe essere preso in con-

siderazione quando il livello di emoglobina del paziente scende costantemente sotto gli 8 g/dl. Il livello di emoglobina in cui si inizia il trattamento deve essere aumentato per i pazienti che vivono in alta quota, perché aumenta il range normale dei livelli di emoglobina. Inoltre i pazienti con problemi cardiorespiratori oltre all'anemia possono avere anche elevati livelli basali dell'emoglobina e ciò può richiedere un valore soglia più alto dell'emoglobina sia per il riconoscimento di una non efficace eritropoiesi che per il suo trattamento. Quando il trattamento è previsto, esso deve essere iniziato sotto la supervisione di un ematologo. Molti pazienti con AF richiederanno trasfusioni di globuli rossi. Le trasfusioni devono essere programmate regolarmente per aiutare i pazienti con insufficienza midollare a mantenere una qualità di vita più normale possibile. Il paziente deve essere trasfuso per mantenere l'emoglobina a livelli minimi di circa 7 o 8 g/dL in modo che il paziente possa essere asintomatico per il suo grado di attività quotidiana.

Un livello post-trasfusionale emoglobina di 10-12 g/dL in genere è sufficiente per consentire una normale attività, la crescita e lo sviluppo dei bambini, con un intervallo di tempo di 3-4 settimane fra le trasfusioni. L'appropriatezza clinica del regime trasfusionale deve essere valutata in modo continuo. Come discusso in precedenza, altre opzioni di trattamento per l'anemia consistono attualmente nel trapianto di midollo osseo o nell'uso degli androgeni.

Tutti i pazienti dovrebbero essere trasfusi con emazie che sono state private dei leucociti per ridurre il rischio di infezione da citomegalovirus (CMV). Alcuni centri utilizzano soltanto globuli rossi che siano CMV-negativi, mentre la maggior parte accetta anche prodotti ottenuti con la rimozione dei leucociti come alternativa altrettanto efficace ai prodotti CMV-negativi. I prodotti ematici irradiati devono essere usati per evitare la graft-versus-host disease associata alle trasfusioni. Una procedura nota tipizzazione antigenica estesa può essere importante per i pazienti di alcuni gruppi razziali per i quali più comunemente è riscontrata una minor compatibilità antigenica. La donazione diretta ad un determinato destinatario deve essere scoraggiata, specialmente per i familiari del paziente.

I pazienti che ricevono trasfusioni di sangue da membri della famiglia possono sviluppare una risposta immunitaria contro sostanze nel sangue del donatore (un processo noto come all'alloimmunizzazione) che aumenterebbe il rischio di rigetto di trapianto dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore consanguineo compatibile. Il sangue ricevuto da potenziali donatori non consanguinei non offre alcun aumento della sicurezza delle trasfusioni.

Sovraccarico di ferro secondario

Ogni ml di globuli rossi contiene circa 0,7 mg di ferro. Perché il corpo umano manca attivamente di meccanismi per eliminare l'eccesso di ferro, i pazienti che ricevono multiple trasfusioni di globuli rossi sono a rischio di accumulare livelli tossici di ferro (per approfondimenti vedi 40-43). Il fegato è la sede prin-

cipale dell'accumulo di ferro che può esitare in una fibrosi epatica e/o una cirrosi epatica. Il deposito di ferro nel miocardio (il tessuto muscolare del cuore) può determinare un'irregolarità dei battiti cardiaci fino all'insufficienza cardiaca, che può essere improvvisa e acuta nonostante un regolare monitoraggio con elettrocardiogrammi e misurazioni della funzione cardiaca.

I dati recenti da pazienti con talassemia (una condizione in cui il corpo ha meno emoglobina e meno globuli rossi rispetto al normale) suggeriscono fortemente che l'imaging con la Risonanza Magnetica (in particolare, la sequenza T2*) è la tecnica migliore da utilizzare per seguire la siderosi cardiaca (il deposito di ferro nel cuore) e il rischio di malattia cardiaca nei pazienti con sovraccacco di ferro significativo^(41,44). Il ferro ha anche come altre sedi di deposito gli organi endocrini come l'ipofisi, il pancreas, la tiroide e le paratiroidi.

Le complicazioni cliniche del sovraccarico di ferro sono le seguenti:

- Malattie del fegato con fibrosi e cirrosi epatica.
- Insufficienza cardiaca e aritmie.
- Ipopituitarismo, compreso l'ipogonadismo centrale, deficit dell'ormone della crescita, ipotiroidismo centrale.
- Scarsa crescita.
- Diabete mellito.
- Ipotiroidismo primario.
- Ipogonadismo primario.
- Ipoparatiroidismo.

Mentre i livelli di ferritina sono spesso seguiti come un comodo marker del carico di ferro totale, la loro interpretazione è complicata da altri fattori, come l'infiammazione acuta o cronica, l'infezione, l'epatite, il trattamento con androgeni. Inoltre, in molti pazienti, i livelli di ferritina non sono correlati alla quantità dei depositi ferro.

I livelli di ferritina possono essere utili per monitorare l'andamento totale della quantità di ferro nel corpo nel tempo anche se la misura quantitativa del ferro nel fegato e nel cuore è essenziale.

La misurazione del ferro totale nell'organismo con la biopsia epatica, è stata in gran parte sostituita ove disponibile, con la RMN. Tuttavia, la biopsia epatica è la sola tecnica che è in grado di determinare il grado di fibrosi epatica o cirrosi.

Una concentrazione epatica di ferro di 3-7 mg/g di peso secco indica un lieve sovraccarico di ferro. Una concentrazione epatica di ferro di 7-15 mg/g di peso secco è associata ad un rischio elevato di tossicità da ferro. Una concentrazione di ferro epatico superiore a 15 mg/g di peso secco è associata ad un rischio elevato di tossicità cardiaca⁽⁴⁵⁾.

Le possibili complicanze chirurgiche della procedura biotecnica percutanea "alla cieca" o sotto la guida di immagini radiologiche, includono il sanguinamento o l'infezione, che sono preoccupazione maggiore nei pazienti trombocitopenici o neutropenici. Le tecniche di imaging non invasive RM R2 e T2* per

misurare l'accumulo di ferro epatico e cardiaco non hanno rischi associati ad una biopsia⁽⁴⁴⁾. Le tecniche che si basano sulla RM sono ora ampiamente accettate e sono il modo migliore per misurare l'accumulo di ferro nel fegato e nel cuore.

Pochi dati sono disponibili sul sovraccarico di ferro nell'AF. Le Linee guida per l'istituzione di una terapia di chelazione del ferro nei pazienti con insufficienza del midollo osseo in generale si basano sulle linee guida scritte per i pazienti con talassemia, con particolare attenzione al fatto che questi pazienti talassemici, hanno un'accelerata (seppur inefficace) produzione di globuli rossi, per cui spesso aumentano l'assorbimento del ferro e allo stesso tempo vengono trasfusi fino a sopprimere l'ematopoesi endogena.

Il volume totale dei globuli rossi che vengono trasfusi in pazienti con AF deve essere attentamente monitorato, in particolare per neonati e bambini piccoli. L'accumulo di ferro nell'intero corpo, riflesso dal ferro presente nel fegato e nel cuore e dai livelli di ferritina, deve essere costantemente monitorato. Il sovraccarico di ferro può essere trattato o, meglio ancora, ostacolato con la terapia chelante. Come regola generale, la terapia chelante deve iniziare quando il volume totale dei globuli rossi trasfusi raggiunge i 200 mL/kg (che corrisponde approssimativamente ad un totale di 12-18 trasfusioni di globuli rossi concentrati) o la concentrazione di ferro epatica raggiunge 3-7 mg/g di peso secco. I pazienti trasfusi cronicamente in attesa di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche possono anche trarre beneficio dalla misura quantitativa di ferro nell'organismo e dalla terapia chelante per ridurre l'accumulo di ferro fino a livelli di sicurezza. Livelli sierici di ferritina costantemente superiore a 1.000 µg/L senza altra causa apparente sono stati utilizzati come un marcitore sostitutivo della misurazione del sovraccarico di ferro, per quanto imperfetto, nelle situazioni in cui le misurazioni del ferro presente nel fegato non sono clinicamente disponibili.

La chelazione deve essere regolata nel tempo in modo da ridurre o evitare l'accumulo di ferro, evitando quantità eccessive di chelante rispetto ai depositi totali di ferro nell'organismo. Il rischio di effetti collaterali aumenta se la dose di chelante supera il quantitativo di ferro accumulato. Il concetto di "sicurezza" del carico di ferro epatico è controverso.

Il bersaglio del livello di concentrazione epatica di ferro è normalmente compreso tra 3-7 mg di ferro/g peso secco ma molti esperti preferiscono livelli inferiori a 3 mg di ferro/g peso secco. Due chelanti attualmente disponibili negli Stati Uniti: la deferossamina (Desferal) e il deferasirox (Exjade). Negli Stati Uniti, il deferiprone (L1) è indicato solo per la chelazione del ferro nei pazienti con talassemia e può essere associata ad una neutropenia significativa. Le caratteristiche di ogni chelante sono riassunte nella Tabella 2.

La terapia con deferossamina per il sovraccarico di ferro secondario alle trasfusioni è stata ampiamente utilizzata e la sua efficacia nel trattamento del sovraccarico di ferro è ben conosciuta. Sebbene generalmente efficace, il suo uso è complicato dalla necessità di un'iniezione per via sottocutanea o endovenosa.

Tabella 2 - La terapia ferro-chelante

Farmaco	Vie di somministrazione	Farmaco	Tossicità	Svantaggi	Monitoraggio
Deferasirox (Exjade)	PO	Sintomi GI Rash Insufficienza renale Aumento delle transaminasi Neutropenia	Comodità (PO) Bassa tossicità Nessun rischio di sanguinamento cutaneo o infezione	Relativamente nuovo Esperienza lungo termine limitata	Mensile della creatinina Clearance della creatinina ALT mensile (e 2 settimane dopo inizio del farmaco) Conta dei neutrofili mensile Ferritina ogni 3 mesi Carico ferro epatico annuale Ferro cardiaco e funzione cardiaca annuale dopo i 10 anni di età
Deferossamina (Desferal)	SC, EV	Irritazione cutanea Disturbi dell'udito Anomalie scheletriche Rischio di infezione (Yersinia)	Profilo di efficacia e tossicità ben definito	Scarsa comodità (SC o EV) Scarsa osservanza	Tests della vista e dell'udito annuali Ferritina ogni 3 mesi Carico ferro epatico annuale Ferro cardiaco e funzione cardiaca annuale dopo i 10 anni di età
Deferiprone (Ferriprox)	PO	Neutropenia Artrite Fibrosi epatica	Comodità (PO) Può aumentare la chelazione epatica di ferro	Possibile minore efficacia Rischio di citopenie Esami di laboratorio frequenti Non approvato negli Stati Uniti per i pazienti con AF	Esame emocromocitometrico con regolarità ALT mensile Ferritina ogni 3 mesi Carico ferro epatico annuale Ferro cardiaco e funzione cardiaca annuale dopo i 10 anni di età

L'infusione intravenosa continua di Deferossamina in un periodo di settimane o mesi è un modo molto efficace per recuperare i pazienti con grave sovraccarico di ferro.

Abbreviazioni: PO: per os. SC: sottocute. EV: endovenosa. GI: gastrointestinali. ALT: alanina aminotrasferasi.

Inoltre, la deferossamina deve essere somministrata per periodi di tempo prolungati (da 8 a 24 ore) perché solo una piccola percentuale di ferro corporeo totale è disponibile per la chelazione in un dato momento e la deferossamina è eliminato dal corpo molto rapidamente. Le infusioni sottocutanee presentano inoltre un rischio di sanguinamento o di infezione nei pazienti con trombocitopenia e neutropenia.

Gli effetti collaterali della deferossamina comprendono la perdita dell'udito o della visione periferica, in particolare quando la deferossamina è a dosi elevate rispetto al carico di ferro e il rischio di infezione da microrganismi organismi ferro-chelanti (noti come siderofori) come il batterio *Yersinia enterocolitica*.

I pazienti che sviluppano febbre dovrebbero sospendere immediatamente la terapia con la deferossamina ed essere sottoposti a valutazione medica.

Considerati gli svantaggi di un farmaco somministrato per via parenterale, il deferasirox offre un'interessante alternativa per chelazione del ferro. Il Deferasirox è convenientemente somministrato per via orale una volta al giorno in forma liquida/compressa dispersibile con una varietà di differenti gusti per il palato, anche se sono imminenti preparazioni più gradevoli.

Gli effetti collaterali a breve e lungo termine del deferasirox includono la tossicità renale, sintomi gastrointestinali, rash cutaneo e livelli elevati di enzimi epatici come l'alanina aminotransferasi (ALT), che sono generalmente ben tollerati. La dose ottimale di deferasirox è tra 20-40 mg/kg, che riesce a mantenere un buon equilibrio del ferro nella maggior parte dei pazienti, ma a differenza della deferossamina, può non essere sufficiente a ridurre il sovraccarico di ferro. Pertanto, ai pazienti che continuano ad avere livelli di ferro non accettabili con il deferasirox nonostante la dose massima deve essere sospesa il deferasirox e iniziata terapia con deferossamina (talvolta anche in infusione continua di 24 ore al giorno) fino a che vengono raggiunti i livelli target di ferro.

Un recente studio della Turchia riferisce che livelli medi di ferritina di 3377 ng/mL si sono ridotti di un terzo nei pazienti con AF trattati con terapia orale deferasirox per 13 mesi, e 6 su 39 pazienti hanno mostrato tossicità renale o epatica⁽⁴⁶⁾.

Il deferiprone è attualmente non autorizzato per l'uso clinico negli Stati Uniti per i pazienti con AF.

Studi in popolazioni di pazienti senza AF suggeriscono che il deferiprone può essere più efficace della deferossamina nel rimuovere il ferro a livello cardiaco. Tuttavia, l'utilità del deferiprone è limitata per i suoi effetti collaterali, che includono la neutropenia e agranulocitosi fatale, particolare problema negli individui con insufficienza del midollo osseo, obesità e artrite. C'è solo un caso pubblicato sull'uso del deferiprone nei pazienti con AF⁽⁴⁷⁾.

L'infusione endovenosa continua di alte dosi (ad es. 50 mg/kg al giorno) di deferossamina ha dimostrato di ridurre le aritmie e di migliorare la funzione ventricolare sinistra nei pazienti con grave sovraccarico di ferro o con compromissione funzionale cardiaca (aritmie o disfunzione ventricolare sinistra)⁽⁴⁸⁾.

Un piccolo studio pilota ha riportato che la combinazione della deferossamina con il deferasirox è risultata efficace nei soggetti con grave sovraccarico di ferro.

I casi di sovraccarico di ferro che sono abbastanza gravi da giustificare tali trattamenti aggressivi dovrebbero essere discussi con un esperto che ha familiarità con la terapia in combinazione.

Non è dimostrato il ruolo dell'uso dell'eritropoietina (un ormone prodotto dai reni che stimola la produzione di globuli rossi) per il trattamento dell'anemia nei pazienti con AF in assenza di carenza di eritropoietina (ad es., in associazione con insufficienza renale).

Trombocitopenia

Il trapianto di midollo osseo deve essere discusso e considerato quando la conta piastrinica scende al di sotto $50.000/\text{mm}^3$. Se il trapianto non è eseguito, la trombocitopenia deve essere trattata con una somministrazione di androgeni se la conta delle piastrine declina verso $30.000/\text{mm}^3$. Come descritto in precedenza, sono necessari lunghi periodi di somministrazione per ossimetrolo o danazolo (fino a 6 mesi) prima che il trattamento sia considerato inefficace per il mancato aumento della conta piastrinica o per effetti collaterali inaccettabili.

La trasfusione di piastrine è indicata nei pazienti con grave contusioni o emorragie, o che sono stati sottoposti a procedure invasive. L'utilizzo rigoroso di un valore soglia per la trasfusione numerica non è probabilmente necessario. Tuttavia se le piastrine sono al di sotto di $10.000/\text{mm}^3$ si pone spesso indicazione alla trasfusione. Si deve eseguire trasfusione di piastrine da un singolo donatore nel tentativo di ridurre il rischio che il paziente sviluppi una risposta immune alla trasfusione. Le piastrine trasfuse dovrebbero essere private dei leucociti e irradiate.

I farmaci a base di acido aminocaproico (Amicar) o acido tranexamico possono essere utilizzati in aggiunta alla trasfusione di piastrine in pazienti con emorragia delle mucose.

Il farmaco Amicar è somministrato alla dose di 50-100 mg/kg ogni sei ore, con una dose massima di circa 12 g/giorno. Può essere considerato una dose di carico di 200 mg/kg. Amicar è solitamente somministrato per diversi giorni fino a quando il coagulo non si stabilizza. L'Amicar è generalmente controindicato nei pazienti con ematuria.

L'aggiunta di altri fattori che aumentano il rischio di emorragia deve essere ridotta al minimo. Dovrebbero essere evitati i farmaci che inibiscono la funzione delle piastrine, come l'aspirina, i farmaci anti-infiammatori non steroidei (ad es. ibuprofene), alcuni antistaminici. Gli integratori alimentari e gli alimenti a base di omega 3, i semi di lino ed il tè verde sono associati all'aumento del sanguinamento e dovrebbero essere evitati negli individui con trombocitopenia ed in chiunque deve sottoporsi ad un intervento chirurgico. Deve poter essere utilizzato uno spazzolino da denti morbido.

Sostanze che ammorbidiscono le feci devono essere somministrate se la stipsi pone un rischio di traumi gastrintestinali. Dovrebbero essere evitate le attività ad elevato rischio di trauma (in particolare alla testa o tronco). Finora non vi sono dati a sostegno dell'uso di farmaci trombopoietina simili.

Neutropenia

I pazienti con lieve neutropenia sono spesso asintomatici. Il trattamento con G-CSF come descritto in precedenza può essere considerato se il paziente ha complicanze infettive correlate con la neutropenia ed una conta dei neutrofili $<500/\text{mm}^3$. La terapia con G-CSF può anche essere presa in considerazione nei pazienti con una storia di infezioni gravi o ricorrenti. I pazienti con febbre e

neutropenia dovrebbero essere sottoposti ad un esame clinico approfondito, ad emocolture e ricevere un antibiotici ad ampio spettro fino alla negatività delle emocolture e al raggiungimento dell'apiressia. Non è dimostrato alcun ruolo dell'uso di antibiotici o antimicotici in profilassi nei pazienti con AF, ad eccezione di quanto indicato per altre tipologie di pazienti (come la profilassi di alcune procedure odontoiatriche). Tali pratiche possono portare a un aumentato rischio di infezioni fungine e resistenza agli antibiotici. Recentemente, terapie antibiotiche non sistemiche o l'utilizzo di lock di etanolo sono stati utilizzati con successo, insieme ad una scrupolosa igiene, per ridurre le infezioni associate agli accessi vascolari.

Sedazione e analgesia per le procedure invasive

Data la necessità di frequenti valutazione del midollo osseo, un'adeguata sedazione ed una analgesia deve essere offerta ad ogni paziente che deve essere sottoposto ad esame del midollo osseo. L'uso di anestetico locale può essere insufficiente per alleviare l'ansia ed il dolore associati alle frequenti e ripetute procedure sul midollo osseo. L'impiego di propofol, un anestetico per via endovenosa, o di un regime anestetico preferito a livello locale e conformemee agli orientamenti stabiliti dall'American Academy of Pediatrics è fortemente consigliato. Tali regimi possono rendere più facile per le famiglie e i pazienti accettare un esame del midollo osseo annuale come parte della presa in carico ci routine dell'AF.

Commissione del Capitolo

*Blanche P. Alter, MD, MPH, PhD, Helmut Hanenberg, MD, Sally Kinsey, MD
Janet L. Kwiatkowski, MD, MSCE, Jeffrey M. Lipton, MD, PhD#, Zora R. Rogers, MD*
and Akiko Shimamura, MD, PhD*

* Committee chair.

Consensus conference presenter.

Bibliografia

1. Shimamura A, Alter BP (2010): Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*, 24 (3): 101-122.
2. Parikh S, Bessler M (2012); Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. *Curr Opin Pediatr*, 24 (1): 23-32.
3. Auerbach AD (2009): Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res*, 668 (1-2): 4-10.
4. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebelle W, Zatterale A, Altay C, Poole J, Stones D, Kwee ML, van Weel-Sipman M, Havenga C, Morgan N, de Winter J, Digweed M, Savoia A, Pronk J, de Ravel T, Jansen S, Joenje H, Gluckman E, Mathew CG (2000): Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *Blood*, 96 (13): 4064-4070.
5. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach AD (2003): A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*, 101 (4): 1249-1256.

6. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003): Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*, 101 (3): 822-826.
7. Alter BP (2003): Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*, 97 (2): 425-440.
8. Huck K, Hanenberg H, Gudowius S, Fenk R, Kalb R, Neveling K, Betz B, Niederacher D, Haas R, Gobel U, Kobbe G, Schindler D (2006): Delayed diagnosis and complications of Fanconi anaemia at advanced age – a paradigm. *Br J Haematol*, 133 (2): 188-197.
9. Tonnes H, Huber S, Kuhl JS, Gerlach A, Ebelt W, Neitzel H (2003): Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood*, 101 (10): 3872-3874.
10. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC (2006): Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2. *J Med Genet*, 44 (1): 1-9.
11. Wagner JE, Tolar J, Levran O, Scholl T, Deffenbaugh A, Satagopan J, Ben-Porat L, Mah K, Batish SD, Kutler DI, MacMillan ML, Hanenberg H, Auerbach AD (2004): Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia and Fanconi anemia. *Blood*, 103 (8): 3226-3229.
12. Myers K, Davies SM, Harris RE, Spunt SL, Smolarek T, Zimmerman S, McMasters R, Wagner L, Mueller R, Auerbach AD, Mehta PA (2012): The clinical phenotype of children with Fanconi anemia caused by biallelic FANCD1/BRCA2 mutations. *Pediatr Blood Cancer*, 58 (3): 462-465.
13. Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, Shannon K (2008): Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, eds. International Agency for Research on Cancer WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Vol. 160. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 104-107.
14. Parmentier S, Schetelig J, Lorenz K, Kramer M, Ireland R, Schuler U, Ordemann R, Rall G, Schaich M, Bornhauser M, Ehninger G, Kroschinsky F (2012): Assessment of dysplastic hematopoiesis: lessons from healthy bone marrow donors. *Haematologica*, 97 (5): 723-730.
15. Alter BP, Giri N, Savage SA, Peters JA, Loud JT, Leathwood L, Carr AG, Greene MH, Rosenberg PS (2010): Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol*, 150 (2): 179-188.
16. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD (1994): Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*, 84 (5): 1650-1655.
17. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, Uchida T, Velagaleti GV, Elghetany MT (2000): Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet Cytogenet*, 117 (2): 125-131.
18. Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B (2010): Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with Fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol*, 133 (1): 92-100.
19. Vundinti BR, Korgaonkar S, Ghosh K (2010): Incidence of malignancy and clonal chromosomal abnormalities in Fanconi anemia. *Indian J Cancer*, 47 (4): 397-399.
20. Mehta PA, Harris RE, Davies SM, Kim MO, Mueller R, Lampkin B, Mo J, Myers K, Smolarek TA (2010): Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome – acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 203 (2): 180-186.
21. Quentin S, Cuccini W, Ceccaldi R, Nibourel O, Pondarre C, Pages MP, Vasquez N, Dubois d'Enghien C, Larghero J, Peffault de Latour R, Rocha V, Dalle JH, Schneider P, Michallet M, Michel G, Baruchel A, Sigaux F, Gluckman E, Leblanc T, Stoppa-Lyonnet D, Preudhomme C, Socie G, Soulier J (2011): Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood*, 117 (15): e161-170.

22. Meyer S, Neitzel H, Tonnies H (2012): Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in Fanconi anemia: clinical and biological implications. *Anemia*, 2012: 349837.
23. MacMillan ML, Hughes MR, Agarwal S, Daley GQ (2011) Cellular therapy for Fanconi anemia: the past, present, and future. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17 (1 Suppl): S109-14.
24. Stepensky P, Shapira MY, Balashov D, Trakhtman P, Skorobogatova E, Rheingold L, Brooks R, Revel-Vilk S, Weintraub M, Stein J, Maschan A, Or R, Resnick IB (2011) Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17 (9): 1282-1288.
25. Chaudhury S, Auerbach AD, Kieran NA, Small TN, Prockop SE, Scaradavou A, Heller G, Wolden S, O'Reilly RJ, Boulad F (2008): Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*, 140 (6): 644-655.
26. Myers KC, Davies SM (2009): Hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndromes in children. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15 (3): 279-292.
27. Ayas M, Saber W, Davies SM, Harris RE, Hale GA, Socie G, Lerademacher J, Thakar M, Deeg HJ, Al-Seraihy A, Battiwalla M, Camitta BM, Olsson R, Bajwa RS, Bonfim CM, Pasquini R, Macmillan ML, George B, Copelan EA, Wirk B, Al Jefri A, Fasth AL, Guinan EC, Horn BN, Lewis VA, Slavin S, Stepensky P, Bierings M, Gale RP (2013): Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol*, 31 (13): 1669-1676.
28. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, Leblanc T, Rigolet A, Pascal F, Janin A, Soulier J, Gluckman E, Socie G (2008): Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 113 (12): 3315-3322.
29. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005): Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*, 105 (1): 67-73.
30. Diamond LK, Shahidi NT (1967): Treatment of aplastic anemia in children. *Semin Hematol*, 4 (3): 278-288.
31. Shahidi NT, Diamond LK (1961): Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. *N Engl J Med*, 264: 953-967.
32. Velazquez I, Alter BP (2004): Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J Hematol*, 77 (3): 257-267.
33. Rose SR, Kim MO, Korbee L, Wilson KA, Douglas Ris M, Eyal O, Sherafat-Kazemzadeh R, Bollepalli S, Harris R, Jeng MR, Williams DA, Smith FO (2013): Oxandrolone for the treatment of bone marrow failure in Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer*, online;10.1002/pbc.24617.
34. Basu S, Garewal G, Kaur S, Trehan A, Marwaha RK (1996): Fanconi anemia. *Indian J Pediatr*, 63 (3): 399-402.
35. Zatterale A, Calzone R, Renda S, Catalano L, Selleri C, Notaro R, Rotoli B (1995): Identification and treatment of late onset Fanconi's anemia. *Haematologica*, 80 (6): 535-538.
36. Scheckenbach K, Morgan M, Filger-Brillinger J, Sandmann M, Strimling B, Scheurlen W, Schindler D, Gobel U, Hanenberg H (2012): Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol. *Blood Cells Mol Dis*, 48 (2): 128-131.
37. Zuraw BL Clinical practice (2008): Hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 359 (10): 1027-1036.

38. Rackoff WR, Orazi A, Robinson CA, Cooper RJ, Alter BP, Freedman MH, Harris RE, Williams DA (1996): Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study. *Blood*, 88 (5): 1588-1593.
39. Guinan EC, Lopez KD, Huhn RD, Felser JM, Nathan DG (1994): Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with fanconi anemia. *J Pediatr*, 124 (1): 144-150.
40. Chou ST (2013): Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013: 439-446.
41. Ware HM, Kwiatkowski JL (2013): Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. *Pediatr Clin North Am*, 60 (6): 1393-1406.
42. Kwiatkowski JL (2011): Management of transfusional iron overload – differential properties and efficacy of iron chelating agents. *J Blood Med*, 2: 135-149.
43. Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, Mortier NA, Alvarez O, Hilliard L, Iyer RV, Miller ST, Rogers ZR, Scott JP, Waclawiw M, Helms RW (2011): Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWiTCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer*, 57 (6): 1011-1017.
44. Wood JC (2007): Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol*, 14 (3): 183-190.
45. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Allen CJ, Farrell DE, Harris JW (1994): Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*, 331 (9): 567-573.
46. Tunc B, Tavil B, Karakurt N, Yarali N, Azik FM, Kara A, Culha V, Ozkasap S (2012): Deferasirox therapy in children with Fanconi aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 34 (4): 247-251.
47. Chang YH, Shaw CF, Wu KH, Hsieh KH, Su YN, Lu PJ (2009): Treatment with deferiprone for iron overload alleviates bone marrow failure in a Fanconi anemia patient. *Hemoglobin*, 33 (5): 346-351.
48. Davis BA, Porter JB (2000): Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood*, 95 (4): 1229-1236.

Problematiche gastrointestinali, epatiche e nutrizionali

► È bene sapere

Il sistema gastrointestinale è deputato alla digestione e all'assorbimento dei nutrienti necessari per il corretto funzionamento dell'organismo.

Tale sistema è un complesso gruppo di cellule organizzate in una struttura tubolare che inizia dalla bocca, continua con l'esofago, lo stomaco e l'intestino e termina all'altezza dell'ano. Il fegato si aggiunge al processo digestivo mediante la produzione di bile, che aiuta nella digestione dei grassi; partecipa inoltre all'eliminazione delle tossine e alla sintesi di alcuni nutrienti.

Sia l'Anemia di Fanconi che i farmaci utilizzati per il trattamento della malattia stessa possono causare disturbi gastrointestinali, malattie epatiche e problematiche nutrizionali.

Molti pazienti sperimentano sintomi quali riduzione dell'appetito, nausea, dolore addominale e diarrea. In assenza di un appropriato trattamento tali sintomi possono interferire con la vita quotidiana ed inficiare la crescita e lo sviluppo del paziente.

Le problematiche correlate al tratto gastrointestinale comunemente includono:

1. Anomalie del tratto gastrointestinale.
2. Sintomi gastrointestinali incluso la scarsa alimentazione, la nausea, il dolore addominale e/o la diarrea.
3. Difficoltà a prendere peso o malnutrizione, spesso risultato di un ridotto intake calorico o di una difficoltà nell'assorbimento dei nutrienti dagli alimenti.
4. Sovrappeso o obesità.
5. Tumori gastrointestinali.
6. Malattie epatiche.
7. Complicanze gastrointestinali conseguenti al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Il team clinico per la gestione delle patologie gastrointestinali dovrebbe essere composto da un gastroenterologo o un gastroenterologo pediatrico, e, quando necessario, da un nutrizionista. Tale team dovrebbe lavorare in stretta collaborazione con gli altri specialisti in AF per una gestione globale della patologia. Il coinvolgimento di diverse tipologie di specialisti nella cura dei pazienti con AF, induce il rischio che un farmaco prescritto da uno specialista possa interferire

negativamente con quello prescritto da un altro. Per questo motivo diventa essenziale che ogni sottospecialista comunichi con il medico curante del paziente affetto da AF, solitamente rappresentato da un ematologo o da un oncologo, al fine di coordinare il processo di cura.

Anomalie anatomiche del tratto gastrointestinale

Circa il 7% dei pazienti affetti da AF nascono con anomalie anatomiche del tratto gastrointestinale⁽¹⁾. Le più comuni comprendono:

- **Atresia esofagea (AE)**, condizione nella quale la parte terminale dell'esofago – il tratto del sistema gastrointestinale che collega la bocca allo stomaco – è incompleta o ostruita e non permette il passaggio di cibo dalla bocca allo stomaco.
- **Atresia esofagea con fistola tracheoesofagea (TEF)**, condizione caratterizzata da una comunicazione anomala tra esofago e trachea che può risultare nel passaggio di cibo nelle vie aeree o di aria nell'esofago.
- **Atresia duodenale**, condizione nella quale la parte prossimale del piccolo intestino, nota come duodeno, è incompleta o ostruita e non permette il passaggio degli alimenti dallo stomaco ai restanti tratti intestinali.
- **Malformazioni ano-rettali**, spettro di patologie coinvolgenti il retto e l'ano. Tali malformazioni possono includere una ostruzione anale, un difetto nella connessione del retto all'ano, o una comunicazione anomala tra il retto e altre parti del corpo, quali il sistema urinario o quello riproduttivo.

La maggior parte delle malformazioni vengono diagnosticate e trattate nella prima infanzia, spesso prima della diagnosi di AF. Sebbene le anomalie del tratto gastrointestinale possano verificarsi isolatamente, esse possono anche manifestarsi insieme ad altri difetti alla nascita, incluso il cosiddetto VACTERL, spettro di anomalie che non sono necessariamente correlate le une alle altre, ma che si verificano insieme. Il termine “VACTERL” è un acronimo che sta per le seguenti condizioni:

- Difetti Vertebrali
- Malformazioni Anorettali
- Anomalie Cardiache
- Anomalie Tracheo-Esofagee
- Difetti Renali
- Difetti agli arti (Limbs in inglese), come dita soprannumerarie della mano o dei piedi o malformazioni dell'avambraccio.

La maggior parte dei pazienti con tali malformazioni non sono affetti da AF. Ciononostante, poiché una diagnosi precoce di AF aiuta a prevenire le complicatezze, tutti i bambini che presentano una malformazione renale o del radio (osso dell'avambraccio), in aggiunta a una delle condizioni segnalate nel VACTERL, dovrebbe essere testato per AF⁽²⁾ come descritto nel capitolo 2.

I pazienti con AF possono sperimentare nel corso della loro vita complicanze di una o più di queste anomalie anatomiche o del trattamento chirurgico volto alla correzione delle stesse. Le complicanze a lungo termine di tali anomalie, descritte più avanti nel testo, sono simili sia per i pazienti affetti che per i non affetti da AF.

Atresia esofagea e fistola tracheoesofagea

L'atresia esofagea, con o senza fistola tracheoesofagea, rappresenta una condizione diagnosticata raramente durante la gravidanza.

I sintomi nel neonato possono essere rappresentati da scialorrea, difficoltà nell'alimentazione o difficoltà respiratoria. La sopravvivenza è molto buona: più del 98% di neonati con peso superiore al 1,5 Kg, in assenza di difetti cardiaci maggiori, sopravvive.

La gravità del difetto e la qualità della riparazione dello stesso sono determinanti per la possibilità di complicanze a lungo termine di cui il paziente potrà fare esperienza. Una di tali forme conosciuta come "long gap atresia" e caratterizzata da una soluzione di continuo nell'esofago di dimensioni pari alla distanza di circa 3 vertebre – è particolarmente difficile da correggere, il che aumenta il rischio di stenosi esofagea, che rappresenta una complicanza ulteriore.

Un'altra forma particolarmente severa di atresia esofagea/fistola tracheoesofagea viene chiamata come "ultra long gap atresia", definita come una soluzione di continuo nell'esofago che si estende per 5 o più vertebre. In tale forma di atresia, i segmenti esofagei sono davvero corti il che frequentemente è causa di severe complicanze. Pertanto, questi pazienti possono necessitare di tecniche chirurgiche avanzate, inclusa la ricostruzione dell'esofago mediante l'utilizzo dello stomaco o del colon, o di interventi che stimolino la crescita dell'esofago stesso. Tali procedure sono comunque gravate da numerose complicanze, incluse le fistole anastomotiche, disfagia, soprattutto per i solidi, frequenti reflussi e vomito. Esiste anche un rischio a lungo termine di sviluppo di cancro del colon a livello del tessuto utilizzato per la ricostruzione dell'esofago. Ancora oggi è dibattuto tra gli esperti del settore il metodo da preferire per il trattamento della ultra long gap AE/FTE.

La correzione di AE/FTE in età infantile porta spesso allo sviluppo di malattia da reflusso gastro esofageo (GERD), disfagia e/o problemi respiratori in età adulta.

La diagnosi ed il trattamento della malattia da reflusso, condizione questa in cui il contenuto gastrico tende a risalire in esofago, è necessaria per ridurre il dolore, il sanguinamento e le stenosi esofagee; la chirurgia antireflusso si rende spesso necessaria.

Problemi respiratori tra cui tosse, polmoniti, wheezing possono suggerire la necessità di una broncoscopia, esame quest'ultimo che permette al medico di guardare all'interno delle vie aeree. Si deve pensare ad una fistola tracheoesofagea recidivata in caso di sviluppo di polmonite o di dolore toracico dopo un periodo di relativo benessere.

Atresia duodenale

L'atresia duodenale si verifica meno frequentemente rispetto a quella esofagea. Più del 50% dei pazienti con atresia duodenale presentano altre difetti alla nascita. Circa il 90% dei neonati sopravvive alla correzione chirurgica dell'intestino, crescendo normalmente, senza sviluppare grossi sintomi. Comunque il 12-15% dei pazienti sviluppano complicanze nei mesi e negli anni che seguono l'intervento chirurgico, compreso il dolore addominale, ritardato svuotamento gastrico (ovvero rallentati movimento del bolo alimentare dallo stomaco al l'intestino), ulcera peptica, ectasia duodenale, reflusso di fluidi dall'intestino nello stomaco e nell'esofago e sindrome dell'ansa cieca (condizione in cui il cibo rallenta o arresta il suo transito nell'intestino). I pazienti con atresia duodenale spesso presentano un rallentato transito del cibo nel tratto digestivo prossimale a quello interessato dalla correzione chirurgica. L'ectasia duodenale può presentarsi dopo 18 anni dall'intervento chirurgico ed è associata a scarso incremento ponderale, vomito, dolore addominale e sindrome dell'ansa cieca e solitamente richiede un intervento chirurgico addizionale.

Malformazioni anorettali

Le malformazioni anorettali riguardano uno spettro di difetti alla nascita nei quali il tratto gastrointestinale è chiuso e non connesso all'ano, oppure pervio ma con alterazioni anatomiche per le quali esso si presenta connesso alla cute o al tratto genito-urinario. Le prospettive a lungo termine di questi pazienti variano e dipendono dal tipo di malformazione da cui sono interessati, dalle tecniche chirurgiche utilizzate per la correzione del difetto anatomico, dalla eventuale presenza di comorbidità e/o dalle cure mediche intercorrenti, oltre che dal follow up.

La gestione di tali complicanze richiede sempre un approccio interdisciplinare.

Problematiche a lungo termine possono includere l'incontinenza fecale, il soiling, la stipsi ostinata con o senza encopresi (perdita involontaria di feci) ⁽⁶⁾.

In molti casi la normale funzione intestinale può essere ristabilita farmacologicamente, sebbene alcuni pazienti possano necessitare di particolari procedure chirurgiche come ad esempio l'“irrigazione anterograda” o “intervento di Malone” che consiste nell'abboccare alla cute l'appendice ciecale o un'ansa del piccolo intestino per eseguire lavaggi del colon, che permettano di svuotare “a comando” l'organo.

Sintomi gastrointestinali

Molti pazienti con AF riportano sintomi gastrointestinali quali iporessia, nausea, dolore addominale, diarrea. Tali sintomi sono causa di notevole discomfort e possono contribuire alla scarsa capacità di aumento ponderale di questi pazienti. Durante la valutazione clinica di routine il medico dovrebbe sempre incoraggiare

il paziente ed i suoi familiari a riferire eventuali sintomi gastrointestinali, perché spesso i pazienti stessi possono risultare restii a rivelare spontaneamente eventuali problematiche al riguardo.

La **scarsa alimentazione** (o **iporessia**) può essere il risultato finale di diversi fattori, comprese le complicanze dei difetti anatomici gastrointestinali (stenosi/ substenosi intestinali o complicanze secondarie alla riparazione chirurgica), l'inflammazione cronica o le infezioni, gli effetti collaterali dei farmaci, le problematiche neurologiche o comportamentali.

La **nausea** nei pazienti affetti da AF spesso è secondaria ad infezioni (soprattutto delle vie urinarie o sinusiti), al ritardato svuotamento gastrico causato a sua volta da infezioni o farmaci. Spesso il sintomo è temporaneo e si risolve non appena viene sospeso un determinato farmaco o con la risoluzione del processo infettivo. Lo stress psicologico, l'ansia e la depressione possono essere esse stesse causa di nausea o di dolore addominale o peggiorare i sintomi GI preesistenti.

► È bene sapere

Le **infezioni opportunistiche** sono causate da microrganismi tenuti normalmente sotto controllo dal sistema immunitario sano, ma che diventano patologici nel momento in cui si ha un deficit immunitario per cui lo stesso sistema immunitario diventa incapace di combatterle.

La **sindrome dell'intestino corto** è una condizione patologica che si verifica quando i nutrienti ingeriti con l'alimentazione non vengono adeguatamente assorbiti perché un ampio tratto del piccolo intestino è stato asportato chirurgicamente o non è funzionale.

Il **dolore addominale** può anche risultare da una substenosi intestinale, causata a sua volta da complicazioni secondarie a difetti anatomico/strutturali del sistema gastrointestinale. Esso può inoltre derivare da un'alterata funzionalità intestinale, dalla sovraccrescita batterica nel piccolo intestino o da colecistopatie.

La **diarrea** può essere giustificata da una varietà di condizioni, comprese infezioni opportunistiche del sistema gastrointestinale, sovraccrescita batterica nel piccolo intestino, farmaci, o sindrome dell'intestino corto. La stipsi con perdita accidentale di feci può essere confusa da alcune famiglie come diarrea.

Valutazione iniziale dei sintomi GI

In ogni caso la valutazione iniziale dei sintomi GI nei pazienti affetti da AF, inizia con l'anamnesi e l'esame obiettivo. La maggior parte dei problemi possono essere diagnosticati già in questa fase, senza necessità di ulteriori approfondimenti. Nel caso in cui il paziente presenta una scarsa alimentazione, con o senza nausea e dolore addominale può essere utile ricercare la presenza di una eventuale infezione. Infezioni o infiammazioni sistemiche possono essere diagnosticate attraverso

so test di laboratorio che comprendono urinocoltura, dosaggio della proteina C reattiva sierica (PCR) o della velocità di sedimentazione delle emazie (VES). Nel paziente che presenta diarrea si può inoltre richiedere un esame parassitologico fecale, la ricerca di giardia, criptosporidium o di altri agenti opportunistici.

Per la diagnosi di sindrome da overgrowth batterico si raccomanda il breath test all'idrogeno o un trattamento antibiotico empirico con metronidazolo. Il sondaggio duodenale per la raccolta del succo duodenale da inviare ad esame culturale è un esame poco pratico e non raccomandato per pazienti AF che hanno di per se una aumentata sensibilità alle radiazioni ed un aumentato rischio di sanguinamento.

La limitazione dell'esposizione alle radiazioni

I pazienti affetti da AF sono più sensibili alle radiazioni rispetto alla popolazione generale. Per tale motivo i clinici che seguono questi pazienti devono essere particolarmente giudiziosi nell'uso di test diagnostici radiologici e devono essere in stretto contatto con il radiologo pediatrico quando tali test si rendono necessari. Il radiologo può infatti aiutare a limitare l'esposizione alle radiazioni mediante la scelta di metodiche di imaging che non richiedono l'utilizzo di radiazioni, come la l'ecografia o la Risonanza Magnetica (RM).

Nel caso in cui la TC, basata sulle radiazioni, risulti necessaria ci si può limitare all'area che può essere considerata più importante ai fini della diagnosi. Giacché i protocolli TC differiscono sulla quantità di radiazioni utilizzabili per ogni scansione tra adulti e bambini, sarebbe opportuno utilizzare una TC pediatrica secondo le indicazioni di un radiologo pediatrico qualificato che sia in grado di minimizzare l'esposizione ai raggi. In alcuni casi le radiografie digitali possono rilasciare meno radiazioni rispetto alle tecniche convenzionali e per tale motivo essere preferite.

Come regola generale sarebbero da evitare, quando possibile, metodiche radiologiche che comportano una esposizione a radiazioni poiché i pazienti affetti da AF, come già accennato, sono maggiormente suscettibili alle radiazioni rispetto alla popolazione generale.

Le immagini radiografiche dell'apparato digerente dovrebbero essere riservate solo in caso di forte sospetto clinico di ostruzione intestinale.

Il reflusso gastroesofageo (RGE) può essere direttamente diagnosticato e trattato in quei pazienti in grado di descrivere i propri sintomi. In alternativa il reflusso può essere diagnosticato mediante una PH-impedenziometria. La gastrite o altre patologie acido relate possono essere diagnosticate mediante una gastroscopia con biopsia, senza l'utilizzo della radiologia. I disordini peptici possono essere trattati mediante inibitori di pompa protonica (ad esempio omeprazolo o lansoprazolo con dosaggi pari a 1 mg/kg al diorno); gli H2 antagonisti dovrebbero essere invece evitati perché tali farmaci aumentano il rischio di aplasia midollare.

Valutazione del ritardato svuotamento gastrico

Un ritardato svuotamento gastrico dovrebbe essere sospettato in quei pazienti che riferiscono nausea, senso di sazietà precoce e vomito di cibo ingerito anche diverse ore prima. Alcuni pazienti comunque possono essere asintomatici. Il ritardato svuotamento gastrico nella popolazione generale viene usualmente diagnosticato utilizzando la scintigrafia nucleare, il che implica l'utilizzo di radiazioni. Per evitare l'esposizione alle radiazioni nei pazienti affetti da AF lo studio dello svuotamento gastrico può essere omesso, iniziando direttamente un trial farmacologico se il paziente ha i sintomi classici, un esame obiettivo normale e in assenza di segni di ostruzione intestinale. In alcuni centri può essere disponibile lo studio del ritardato svuotamento gastrico mediante ecografia.

Una volta posta diagnosi di rallentato svuotamento gastrico il paziente può essere indirizzato ad un colloquio con un dietista per ottimizzare la qualità dei pasti e la loro frequenza; dovrebbero essere preferiti pasti piccoli e frequenti, poveri in grassi e fibre non digeribili, mantenendo un adeguato apporto calorico. Possono essere somministrati farmaci che favoriscono la motilità intestinale (procinetici), inclusa l'eritromicina (5 mg/kg tre volte al giorno) o – in Canada ed in Europa – il domperidone (0.25-0.5 mg/kg 3 o 4 volte al di, con dose massima giornaliera di 2.4 mg/kg o 80 mg/die).

Prima della prescrizione il medico deve determinare se il paziente assume farmaci che possano interferire con i procinetici. Ad esempio, il gruppo degli azoli (come il fluconazolo, l'itraconazolo o il ketoconazolo) utilizzati per il trattamento di infezioni micotiche, sono noti per interagire negativamente con l'eritromicina. L'uso di metoclopramide non è raccomandato per i potenziali effetti collaterali quali discinesia tardiva irreversibile (disturbo del movimento caratterizzato da movimenti ripetuti ed involontari). L'amoxicillina/acido clavulanico è stato dimostrato migliorare la motilità intestinale e può essere prescritto quando i suddetti farmaci hanno fallito o nel caso in cui il paziente sia intollerante all'alimentazione enterale (nutrizione direttamente nel piccolo intestino) (20 mg/kg di amoxicillina e 1 mg/kg di acido clavulanico due volte al di, con un massimo di 250 mg di amoxicillina per tre volte al di) ^(8,9).

I casi che non migliorano con il trattamento farmacologico possono richiedere un intervento chirurgico quali trattamenti endoscopici con dilatazioni piloriche o iniezione di tossina botulinica, una digiunostomia o una gastrodigiunostomia. Prima di programmare la chirurgia, che può causare ulteriori complicanze gastrointestinali, il medico dovrebbe notare che nella maggior parte dei casi il ritardato svuotamento gastrico nei bambini può avvenire in assenza di una chiara causa identificabile, motivo per cui può risolversi spontaneamente nel tempo. I pazienti che riferiscono sintomi quali nausea o dolore addominale all'incirca dopo 30 minuti dal pasto potrebbero avere un problema nella distensione gastrica, condizione questa in cui lo stomaco non è in grado di rilassarsi ed accettare il cibo. Questi pazienti possono beneficiare di un trattamento farmacologico con ciproreptadina, somministrata 30 minuti prima del pasto. In caso di nausea severa

ed incontrollata in assenza di causa identificabile, si può utilizzare l'ondansetron nel caso in cui la ciproeftadina o il domperidone non siano risultati efficaci.

Scarso aumento ponderale

► È bene sapere

Le **curve di crescita** rappresentano degli strumenti che permettono ai medici di monitorare la crescita dei bambini nel tempo comparandola con quella di altri bambini dello stesso genere ed età.

È possibile in tal senso monitorare diversi parametri quali peso, altezza ed indice di **massa corporea (BMI)**.

Nel caso in cui la curva di crescita di un bambino si allontani molto dai riferimenti di un bambino di pari età, tale dato può indirizzare il medico a ricercare un sottostante problema di salute.

I genitori di bambini affetti da AF sono spesso particolarmente preoccupati dallo scarso aumento ponderale dei propri figli e dal fatto che mangino poco. I due dati peraltro devono essere considerati separatamente. Circa il 60% dei bambini affetti da AF presentano bassa statura come caratteristica della loro malattia genetica. In modo proporzionale, gli stessi avranno anche un peso più basso. I genitori dovrebbero avere la possibilità di confrontarsi col medico circa la curva di crescita dei propri bambini ed in particolare riguardo i cambiamenti del peso in relazione all'altezza nel periodo che va dalla nascita sino ai due anni e riguardo l'indice di massa corporea (misura questa della forma del corpo basata su peso e altezza) dopo i due anni. I genitori dovrebbero essere incoraggiati ad accettare come "normale" un bambino il cui peso sia appropriato per la bassa statura.

Il voler necessariamente cercare di aumentare la quantità di cibo assunta dai bambini non va ad aumentarne il peso corporeo né tantomeno è d'aiuto alla loro salute, anzi può arrivare a creare dei problemi di alimentazione o problemi familiari al momento del pasto.

Questi bambini e i loro familiari possono trarre beneficio da terapie comportamentali volte ad ampliare la varietà dei cibi assunti con la dieta. Tali terapie non sono state studiate nei pazienti con AF, ma si sono dimostrate efficaci in altre popolazioni di pazienti con simili problematiche relative al cibo. Ad esempio, le terapie comportamentali nei pazienti affetti da fibrosi cistica hanno effettivamente dimostrato risultati positivi a lungo termine in termini di quantità di cibo assunto.

Valutazione della scarsa crescita

Lo scarso accrescimento è un'esperienza comune a molti pazienti affetti da AF. Peso e altezza dovrebbero essere misurate ad ogni visita clinica, utilizzando per la valutazione il metodo più idoneo a seconda dell'età del bambino, registrando

il tutto su un grafico noto come curva di crescita (misura del peso in relazione all'altezza per bambini di età inferiore ai 2 anni e misura del BMI relativo all'età per bambini con più di due anni).

I bambini affetti da AF possono essere più bassi di quanto ci si aspetti per la condizione genetica stessa, per il contributo genetico (non relato all'AF) delle loro famiglie, per le numerose anomalie ormonali documentate in questi pazienti o per il blocco di crescita secondario alle condizioni infiammatorie associate alle infezioni.

Ciononostante questi bambini possono avere un peso normale in relazione all'altezza, o un BMI normale per l'età. Può essere necessaria una valutazione di un endocrinologo pediatrico per bambini affetti da AF che presentino una scarsa crescita.

La malnutrizione, che può essere il risultato di un ridotto intake di cibo, di un elevato dispendio di energia, o di un'eccessiva perdita di fuci, inizialmente si presenta sulla curva di crescita con un basso peso/altezza o un basso valore di BMI corretto per l'età. Deve essere inoltre posta attenzione a quei bambini che mostrino un calo ponderale o comunque una ridotta velocità di crescita. Uno studio riporta che il 22% dei pazienti affetti da AF sono sottopeso, indicativo di uno stato di malnutrizione. Lo stato nutrizionale dei pazienti con AF deve essere controllato durante ogni esame obiettivo di routine mediante la valutazione della massa muscolare, il controllo dello stato di cute e mucose e dei livelli di energia e di attività del bambino stesso.

Ridotto intake di cibo vs malassorbimento

In pazienti con scarso incremento ponderale o con perdita di peso, devono essere considerate tra le possibili cause sia il ridotto intake di cibo che la diarrea secondaria al malassorbimento. L'analisi del diario alimentare redatto per 3 giorni può rivelare un inadeguato intake calorico o proteico. Una consulenza dietistica, con o senza valutazione di un nutrizionista, può essere sufficiente per migliorare l'alimentazione di molti pazienti; comunque, nel caso in cui non dovesse aumentare la quantità di cibo assunta, il consulto può essere volto a massimizzare le calorie assunte mediante l'inserimento di cibi ad alto contenuto calorico o supplementi calorici liquidi o in polvere.

I pazienti con AF possono inoltre presentare delle carenze o un'aumentata richiesta di alcune specifiche vitamine e minerali, inclusi folati e zinco. Anche quei bambini che presentano un rapporto peso/altezza normale possono beneficiare di supplementi giornalieri di vitamine e minerali (generalmente devono essere preferiti supplementi privi di ferro, mentre dosi eccessive di vitamine dovrebbero essere evitate come discusso più avanti). Tutti i pazienti dovrebbero essere studiati per carenze di vitamina D almeno una volta l'anno, preferibilmente durante l'inverno, dosando nel sangue i livelli della forma attiva della vitamina D, conosciuta come 25-idrossivitamina D. Se il livello di 25-idrossivitamina D è inferiore a 30, è indicato prescrivere un supplemento orale di vitamina D una volta a settimana.

Pazienti sotto i 20 kg possono assumere un dosaggio pari a 8000 UI una volta a settimana; quelli sopra i 20 kg, possono assumere 50000 UI una volta a settimana. I livelli di vitamina D dovrebbero essere poi ricontrollati dopo 8 settimane, continuando la supplementazione fino a che i livelli di 25-idrossivitamina D non siano superiori a 30.

Supplementi nutrizionali

In quei bambini che presentano costantemente un peso inferiore all'85% del peso atteso per la loro altezza, o il cui BMI è inferiore al terzo percentile per l'età, o nei quali non si assista ad un incremento ponderale dopo 3-6 mesi, può rendersi necessario l'utilizzo di supplementi per ottenere un adeguato stato nutrizionale. È possibile somministrare nutrienti direttamente in vena (alimentazione parenterale), nello stomaco o nel piccolo intestino (alimentazione enterale), bypassando in tal modo il senso di fame o l'interesse per il cibo. In questo modo i supporti nutrizionali permettono al bambino di avere una crescita normale in base al proprio potenziale genetico, di avere le energie necessarie per soddisfare le richieste giornaliere, nonché di mettere da parte riserve nutrizionali adeguate per affrontare condizioni di malnutrizione durante i periodi acuti di malattia.

La nutrizione enterale è da preferire rispetto alla parenterale; quest'ultima richiede infatti il posizionamento di un catetere centrale il che aumenta il rischio di infezioni, di disordini metabolici e di danno epatico. L'alimentazione parenterale va pertanto limitata ai casi in cui non sia possibile l'alimentazione enterale.

Le supplementazioni enterali possono essere somministrate mediante sondini inseriti attraverso il naso, come sondini naso gastrici o nasodigiunali o mediante un sondino inserito chirurgicamente nell'addome, noto come sonda di gastrostomia. In generale si raccomanda di testare l'alimentazione enterale tramite sondino nasogastrico o nasoenterale prima di procedere ad una eventuale gastrostomia, al fine di evitare la chirurgia se non necessaria. La maggior parte dei pazienti tollera bene la sonda naso-gastrica. L'obiezione riportata più spesso, soprattutto dai bambini più grandi, è l'impatto estetico di un tubo visibile che fuoriesce dal naso. Ciononostante per pazienti che necessitino di supplementi nutrizionali per meno di 3 mesi, la scelta della sonda rimane la migliore.

Molti bambini possono imparare a posizionare il sondino prima di andare a letto e rimuoverlo al mattino prima di andare a scuola. Non bisogna comunque trascurare il rischio di infezione dei seni relato alla presenza del sondino. Inoltre, i lattanti e i bambini con deficit neurologici possono essere a rischio di dislocazione del sondino stesso durante la notte con conseguente rischio di inalazione. In tal senso il sondino naso digiunale è a minor rischio di dislocazione rispetto al nasogastrico e forse presenta un minor rischio di reflusso gastroesofageo. I sondini dislocati devono essere riposizionati da un radiologo sotto controllo fluoroscopico.

La PEG (gastrostomia percutanea) assicura un accesso permanente al tratto gastrointestinale per la somministrazione di nutrizione enterale. Il posizionamen-

to richiede una procedura chirurgica breve, generalmente effettuata in endoscopia, durante la quale un tubo flessibile e sottile, con una telecamera sull'estremità distale, viene inserito nel tratto GI.

In generale le complicatezze sono limitate ad una possibile irritazione o infezione locale della ferita, che può essere trattata con una terapia antibiotica applicata localmente piuttosto che con una terapia antibiotica orale ad azione sistematica. Più raramente si può assistere ad un dislocamento del tubo gastrostomico, il che aumenta il rischio di infezione. Un rischio importante può essere quello del sanguinamento se al momento della procedura la conta piastrinica del soggetto è troppo bassa. Sfortunatamente un gran numero di pazienti affetti da AF ha una conta patologicamente bassa di neutrofili, particolare sottogruppo di globuli bianchi impegnato nella difesa del nostro organismo dalle infezioni, per cui ha un elevato rischio di infezione della gastrostomia, cosa che può controindicare il posizionamento della stessa.

Al fine di migliorare l'appetito, si può somministrare l'alimentazione enterale durante le 8-10 ore notturne, utilizzando, quando possibile, formule ipercaloriche. In questo caso il paziente può magari rifiutare la colazione, ma giungere generalmente affamato al momento del pranzo. Una volta che si è raggiunto un peso adeguato per l'altezza, è possibile ridurre il numero dei giorni settimanali in cui viene somministrata la supplementazione. Ad esempio bambini più grandi, apprezzano la possibilità di non avere supplementi alimentari durante le attività di gruppo. In più, i genitori non sono obbligati a portare il necessario all'alimentazione enterale durante piccoli periodi di vacanza se il bambino riesce ad alimentarsi durante il giorno.

Alcuni pazienti possono avvertire bruciore retrosternale nel momento in cui iniziano l'alimentazione enterale, soprattutto in caso di somministrazioni notturne. Può presentarsi anche vomito, soprattutto al mattino e la diarrea può rappresentare un problema durante la notte. Generalmente la dietista o il medico possono effettuare delle semplici modifiche alla terapia che alleviano tali sintomi. E' inoltre consigliabile monitorare regolarmente i livelli di glicemia quando si effettua una dieta ipercalorica.

La tipologia di nutrizione enterale da preferire varia da paziente a paziente. Per tale motivo i pazienti ed i loro familiari vanno informati circa tutte le opzioni disponibili. E' inoltre importante che la scelta non limiti la vita sociale del bambino - ad esempio anche se si prevede la nutrizione enterale solo per pochi mesi, un teenager potrebbe accettare molto di più una gastrostomia rispetto ad un sondino nasogastrico.

Agenti stimolanti dell'appetito

Diversi farmaci hanno presunti effetti stimolanti dell'appetito (ad esempio la ciproreptadina, il megestrolo acetato e farmaci antipsicotici atipici come l'olanzapina o la mirtazepina). Sebbene tali farmaci non venissero originariamente prescritti con tale indicazione, sono stati utilizzati per cercare di prevenire la perdita

di peso in pazienti neoplastici, affetti da HIV/AIDS o fibrosi cistica^(11; 12); comunque nessuno di questi farmaci è stato testato in pazienti affetti da AF (l'inserimento di questo materiale in questo capitolo non dovrebbe essere considerato tra le raccomandazioni).

Prima di prescrivere uno stimolante dell'appetito, il medico deve ricercare e gestire in modo appropriato le possibili cause che sono alla base di uno scarso appetito o di una crescita inadeguata. Gli stimolanti dell'appetito infatti non hanno effetti terapeutici sul ritardato svuotamento gastrico o sulla depressione, sulle infezioni croniche o su altre cause trattabili di inadeguata crescita e inadeguato aumento di peso. Rimane quindi poco chiaro se il peso assunto grazie all'assunzione di stimolanti dell'appetito viene mantenuto una volta che la terapia venga sospesa.

La ciproeftadina, un antistaminico utilizzato per trattare le reazioni allergiche, è molto popolare come stimolante dell'appetito poiché ha pochi effetti collaterali ad eccezione di una temporanea sonnolenza. In studi randomizzati in doppio cieco, placebo controllo, il farmaco era ben tollerato dai pazienti affetti da neoplasie o da fibrosi cistica, ma non dava uno scarso o assente aumento di peso^(12,13). Alcuni medici sono comunque dell'avviso di eseguire un tentativo terapeutico con questi farmaci prima di ricorrere al sondino naso gastrico o alla PEG. I pazienti possono beneficiare dall'assunzione di ciproeftadina per la sua capacità di migliorare la capacità di riempimento gastrica e quindi di ridurre i conati di vomito.

Sovrappeso ed obesità nell'AF

Come nella popolazione generale, alcuni pazienti affetti da AF sono sovrappeso o obesi. In uno studio, il 27% dei bambini con AF era sovrappeso o obeso, inoltre, i bambini con tali problematiche tendevano a presentare anche diabete⁽¹⁵⁾. Bambini con un BMI superiore all'ottantacinquesimo percentile e inferiore al novantacinquesimo percentile per età, vengono considerati sovrappeso e quelli con un BMI superiore al novantacinquesimo percentile per età vengono considerati obesi. Entrambe le diagnosi devono poi essere confermate dall'esame obiettivo. Diverse sono le complicanze legate al sovrappeso e all'obesità inclusi elevati livelli di grasso e colesterolo nel sangue, diabete, disturbi del sonno secondari a sindromi ostruttive, e altri disordini tipici della sindrome metabolica, condizione che aumenta il rischio di patologie cardiovascolari e di diabete. Alcune famiglie sono sorprese dal constatare che un paziente affetto da AF possa essere sovrappeso o obeso dopo una precedente problematica di scarso aumento di peso, ma la modifica dello stile di vita in questi casi è essenziale.

Mentre una discussione completa circa la gestione del sovrappeso e dell'obesità esula dallo scopo di questo capitolo (vedi le referenze 16-18 per una review) è possibile comunque offrire alcuni punti di partenza. Il medico deve chiedere al paziente di tenere un diario settimanale, circa la propria dieta e la propria attività fisica, da cui poi estrapolare i punti su cui lavorare per modificare lo stile di

vitale. La maggior parte delle famiglie richiederà una valutazione clinica mensile riguardo questi aspetti finché non sarà stato raggiunto il peso ideale. Anche il counseling psicologico può essere d'aiuto, soprattutto se alla base del problema si sospetta un disordine dell'alimentazione.

Il paziente obeso dovrebbe essere avvertito circa le possibili conseguenze dell'obesità sulla sua salute. Come minimo una valutazione generale deve includere la misurazione della pressione arteriosa utilizzando un bracciale della misura giusta, il dosaggio del profilo lipidico, la valutazione tolleranza glucidica orale con i livelli di insulinemia, le transaminasi sieriche (AST, ALT) per la valutazione della funzionalità epatica. I pazienti obesi che presentano russamento o disturbi del sonno possono richiedere l'esecuzione di una polisonnografia e uno studio ecocardiografico (metodica non invasiva per la valutazione della funzionalità cardiaca).

La gestione del sovrappeso e dell'obesità è un processo a lungo termine che richiede il coinvolgimento di tutta la famiglia per avere successo. Il paziente deve essere esortato ad evitare diete esagerate o l'assunzione sostanze che aiutano a perdere peso e a concentrarsi su modificazioni sane dello stile di vita.

Screening del cancro

I tumori GI possono essere una potenziale complicanza della AF. In letteratura è documentato un solo caso di tumore del colon in una persona affetta da AF. Per questo motivo, il gruppo di esperti che hanno contribuito alla stesura di questa review, non può raccomandare di anticipare lo screening per cancro del colon per i pazienti con AF. Lo screening per il carcinoma esofagogastrico può essere effettuato mediante la gastroscopia. Giacché il cancro esofagogastrico in pazienti con AF tende a presentarsi prevalentemente nella porzione cervicale dell'esofago, si può utilizzare un endoscopio di piccolo diametro con una minima sedazione. Alcuni esperti raccomandano un controllo ecografico epatico annuale come prevenzione del tumore del fegato, anche per i pazienti giovani.

► È bene sapere

Gli **androgeni** sono ormoni prodotti nel corpo che stimolano lo sviluppo delle caratteristiche del sesso maschile, come la formazione dei testicoli o la produzione di sperma.

Gli androgeni possono essere utilizzati a scopo terapeutico per aumentare la produzione delle cellule del sangue.

Malattie epatiche

Le malattie epatiche nei pazienti con AF spesso rappresentano una conseguenza del trattamento.

Come regola generale, pazienti con patologie del fegato dovrebbero essere riferiti ad un gastroenterologo specialista in epatologia. La sezione seguente for-

nisce una panoramica sui problemi epatici più comuni che colpiscono i pazienti con AF.

Complicanze epatiche degli androgeni

Gli steroidi androgeni utilizzati per trattare i bassi livelli di conta cellulare ematica nei pazienti con AF possono essere responsabili di diverse complicanze epatiche, inclusa una rara condizione nota come peliosi epatica, cambiamenti microscopici nelle cellule epatiche dette epatociti, e tumori benigni noti come adenomi epatici⁽¹⁹⁾. Uno studio su pazienti con AF ha trovato un aumento pari a 5 volte dei livelli degli enzimi epatici (indicatore questo di danno epatico) in pazienti con storia di terapia con androgeni, rispetto a quelli che non avevano assunto lo stesso tipo di terapia; inoltre, 3 pazienti su 20 trattati con androgeni, hanno sviluppato tumori del fegato⁽²⁰⁾. Per questo motivo è necessario monitorare attentamente i pazienti in terapia con androgeni per eventuali complicanze epatiche. Nella Figura 1 è rappresentato l'algoritmo per la gestione delle complicanze epatiche nei pazienti con AF in androgenoterapia.

Peliosi epatica. Tale condizione si verifica quando i vasi del fegato, chiamati sinusoidi, diventano eccessivamente dilatati e formano delle lacune vascolari tipo cisti, sparse nel fegato. Tale condizione si può verificare con qualsiasi dosaggio di androgeni e in qualsiasi momento del trattamento. Sebbene molti casi restino asintomatici, i sintomi possono essere rappresentati da epatomegalia e dolore in ipocondrio destro. Il rischio maggiore è rappresentato dalla rottura dei sinusoidi. Pazienti con peliosi epatica presentano normali indici epatici e di colestanasi. Tale condizione viene diagnosticata mediante biopsia epatica, sebbene molte tecniche radiologiche (ad esempio ultrasuoni, angiografia, TC) possono mettere in evidenza le lesioni più grandi. La biopsia epatica può risultare impossibile da eseguire in pazienti ad alto rischio di sanguinamento. Le lesioni possono regredire dopo la sospensione del trattamento con androgeni^(19, 21).

Danno aspecifico degli epatociti. Un danno aspecifico delle cellule epatiche, complicanza potenziale della terapia con androgeni, può portare ad un ittero colestatico – colorazione giallastra della cute e delle sclere secondaria ad un’ostruzione nel deflusso della bile nel fegato o ad un’ipertransaminasemia – elevati livelli degli enzimi epatici quali AST e ALT. Ci sono case reports di cirrosi epatica in pazienti in terapia androgenica cronica⁽¹⁹⁾. La sospensione della terapia ormonale solitamente conduce alla completa risoluzione dei sintomi. Nel caso in cui i livelli degli enzimi epatici non tornassero normali dopo la sospensione della terapia, è indicata la biopsia epatica (cfr maggiori informazioni sugli androgeni nel capitolo 3).

Adenoma epatocellulare. Anche l’adenoma epatocellulare può essere conseguenza della terapia androgenica. Un adenoma è un tumore benigno che non coinvolge il tessuto circostante; tuttavia esso può rompersi portando a sanguina-

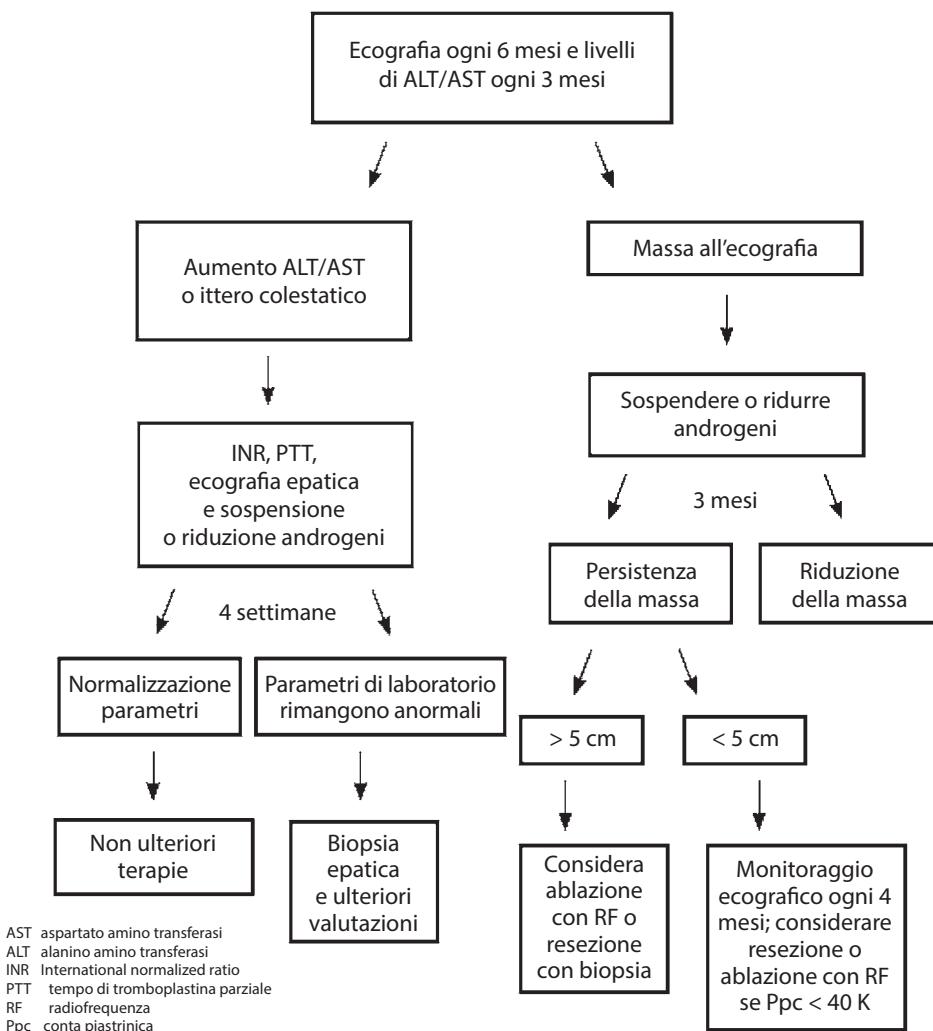


Figura 1 - Gestione delle potenziali complicanze epatiche nei pazienti con AF in terapia con androgeni.

menti rischiosi per la vita. Il rischio di sanguinamento negli adenomi epatocellulari è aumentato nei pazienti con trombocitopenia, condizione in cui il sangue presenta bassi livelli di piastrine (che contribuiscono alla coagulazione del sangue). I pazienti con AF possono sviluppare adenomi epatici rapidamente, spesso entro 3 mesi dall'inizio della terapia⁽²¹⁻²³⁾. Gli adenomi epatocellulari sono spesso diagnosticati mediante l'ecografia. La TC con mezzo di contrasto e la risonanza magnetica hanno una maggiore sensibilità diagnostica rispetto agli ultrasuoni per gli adenomi epatici. Anche gli adenomi epatici possono regredire una volta sospesa la terapia androgenica, ma se non regrediscono, diventa necessaria la rimozione chirurgica o l'ablazione con radiofrequenze (RFA), soprattutto prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Nota importante. Nonostante l'esame TC implichì l'esposizione a radiazioni, raccomandiamo fortemente che tutti i pazienti siano sottoposti a TC e RM prima dell'HSCT se hanno ricevuto terapia con androgeni.

Carcinoma epatocellulare (HCC). L'epatocarcinoma si associa occasionalmente all'uso di androgeni. Alcuni studi suggeriscono che i pazienti affetti da AF possano avere un rischio aumentato di sviluppo di HCC secondario all'uso di androgeni. L'HCC associato alla terapia con androgeni è caratterizzato dall'assenza dell'alfafetoproteina nel sangue, il che lo differenzia dalle altre forme di HCC. I pazienti che sviluppano un HCC dovrebbero interrompere la terapia androgenica.

Prevenzione e gestione delle malattie epatiche

Le misure di prevenzione delle malattie epatiche in pazienti affetti da AF includono lo screening, i vaccini e l'evitare le sostanze potenzialmente epatotossiche. Lo screening include il controllo degli indici di funzionalità epatica (AST; ALT) e degli indici di colestanosi (Bilirubina Totale e frazionata; Fosfatasi alcalina; Gamma GT; (GGT) 5-nucleotidasi).

In particolare nei bambini per lo screening delle malattie delle vie biliari, il dosaggio della GGT e della 5-nucleotidasi è da preferire rispetto alla fosfatasi alcalina, perché quest'ultima può essere elevata a causa di un danno osseo o della stessa crescita ossea.

Un rialzo della bilirubinemia diretta è indice di un ostruzione delle vie biliari o di un danno epatico importante. La funzionalità epatica può essere testata mediante gli indici di coagulazione (INR) o i livelli di albuminemia. Un ecodoppler può dimostrare l'accumulo di grasso o la presenza di cicatrici, un'alterazione del flusso ematico o un'ostruzione del deflusso biliare.

I pazienti con elevati livelli di enzimi epatici dovrebbero essere sottoposti ad un controllo generale del fegato da parte di uno specialista epatologo o da un epatologo pediatrico. La valutazione dovrebbe comprendere lo screening delle cause più comuni di epatopatia e di sovraccarico di ferro, condizione genetica in cui il fegato assorbe quantità eccessive di ferro dalla dieta (il che viene esacerbato nei pazienti affetti da AF a causa delle trasfusioni) e la valutazione della severità dell'epatopatia. In alcuni casi può rendersi necessaria la biopsia epatica.

I pazienti dovrebbero essere vaccinati contro il virus della varicella zoster (a meno che i vaccini da virus vivi attenuati siano controindicati), il virus dell'epatite A e B. Si dovrebbe poi controllare i livelli anticorpali ematici contro tali virus per essere sicuri che il paziente abbia acquisito l'immunità. I farmaci epatotossici e l'alcool dovrebbero essere evitati se possibile. I livelli di vitamine liposolubili dovrebbero essere monitorati annualmente nei pazienti con la maggior parte delle forme di epatopatia in particolare nelle malattie in cui si ha un flusso biliare ridotto, note come patologie colestatiche.

Complicanze gastrointestinali ed epatiche del trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Al fine di curare le anomalie ematologiche che si associano all'AF, molti pazienti si sottopongono al trapianto di cellule staminali, procedura per cui le cellule staminali anomale vengono sostituite da cellule staminali sane. Prima del trapianto il paziente deve essere completamente valutato dal punto di vista gastroenterologico, epatologico e nutrizionale. Se ci si trova davanti ad un dolore addominale cronico, si deve richiedere l'esame endoscopico al fine di trovare potenziali fonti di sanguinamento o di infezioni. I pazienti che richiedono supporto nutrizional mediante PEG, dovrebbero idealmente posizionare quest'ultima almeno tre mesi prima del trapianto per assicurarsi la corretta cicatrizzazione. Anche le eventuali infezioni e irritazioni del sito della PEG, dovrebbero essere trattate prima del trapianto. In aggiunta, la diarrea dovrebbe essere valutata come possibile effetto di un'infezione opportunistica, bisognerebbe raggiungere uno stato nutrizionale ottimale e il danno alle cellule epatiche e/o alla loro funzionalità stessa deve essere valutata prima del trapianto. Pazienti che hanno effettuato terapie con androgeni devono sottoporsi ad un'ecografia, una TC o RM per escludere la presenza di un adenoma.

Una review di tutte le possibili complicanze GI o epatiche relate al trapianto esula lo scopo di questo lavoro (per una review recente, fare riferimento alla referenza 25). Questa sezione si focalizza sulle complicanze che possono verificarsi nei primi 100 giorni che seguono il trapianto.

Anche se non è chiaro se è ancora così con gli attuali regimi, storicamente i pazienti affetti da AF che si sottopongono al trapianto hanno un rischio aumentato di "graft versus host disease" (GvHD), condizione questa in cui le cellule trapiantate riconoscono le cellule del ricevente come estranee e le attaccano, creando danni all'intestino, alla cute e al fegato⁽²⁶⁾. Pazienti affetti da AF che sviluppano un GvHD cronica dopo trapianto, possono presentare diarrea con malassorbimento, con conseguente perdita di peso. Occasionalmente, sviluppano stenosi del tratto digestivo, con conseguente dolore. Un'insufficienza pancreatico – perdita degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas che risulta in una cattiva digestione – è meno comune, ma dovrebbe essere considerata in pazienti con malassorbimento dei grassi.

Pazienti con GvHD epatica cronica di solito presentano colestanesi con elevati livelli di AST, ALT. Quest'ultime possono innalzarsi rapidamente se il paziente ha una GvHD o non appena si riducono i farmaci immunosoppressivi (sommministrati ai pazienti per evitare il rigetto delle cellule trapiantate). È piuttosto insolito per tali pazienti contrarre un'epatite virale cronica dal trapianto, ma se si è davanti ad un rialzo importante degli enzimi epatici è una possibilità che va comunque valutata. Se la diagnosi di GvHD cronica del fegato è dubbia, è indicata la biopsia epatica. La GvHD cronica del fegato può essere trattata con immunosoppressori e acido ursodesossicolico (20 mg/kg/die). La colestanesi può portare ad un ridotto assorbimento delle vitamine liposolubili quali A, E, D e K; per questo motivo i li-

velli di tali vitamine devono essere controllati per capire se e quando è necessario un supplemento vitamínico. I dosaggi delle vitamine A, D, E possono essere effettuati sul sangue; i livelli di vitamina K in particolare possono essere controllati mediante gli indici di coagulazione (INR).

Forse è ancora più importante sottolineare che la GvHD aumenta il rischio di carcinoma squamoso dei pazienti con AF⁽²⁸⁾. I clinici che seguono nel tempo questi pazienti, devono essere consapevoli di tale rischio.

► È bene sapere

La **transferrina** è una proteina che lega e trasporta il ferro nel sangue. La **saturazione della transferrina** si riferisce alla quantità di ferro trasportata dalla transferrina nel sangue. La saturazione aumenta all'aumentare del ferro nel corpo.

La **ferritina** è una proteina che lega e conserva il ferro. I livelli di ferritina nel sangue aumentano all'aumentare della quantità di ferro nel corpo.

La **forma insatura o capacità ferro legante** rivela la quantità di transferrina non utilizzata per il trasporto del ferro. La capacità di legare il ferro diminuisce all'aumentare del ferro nel corpo.

Emocromatosi secondaria

Molti pazienti affetti da AF richiedono ripetute trasfusioni di sangue, il che può portare ad un eccessivo accumulo di ferro nell'organismo, condizione questa conosciuta come emocromatosi secondaria o sovraccarico di ferro (discussa in dettaglio nel capitolo 3). Una singola sacca di emazie concentrate contiene circa 200-250 mg di ferro elementare. L'organismo non è in grado di eliminare il ferro in eccesso; pertanto tutto il ferro assunto con le trasfusioni, deve essere accumulato da qualche parte. Quando i livelli di ferro nei tessuti diventano troppo elevati, insorgono disfunzioni d'organo. Gli organi in tal senso più frequentemente interessati sono il fegato, il pancreas ed il cuore.

I pazienti con emocromatosi sono generalmente asintomatici; l'astenia può essere il solo sintomo comunemente riportato. Spesso hanno un'epatomegalia, che può essere diagnosticata all'esame obiettivo, ed elevati livelli di transaminasi. La cirrosi rappresenta una complicanza rara ma irreversibile di tale condizione; per tale motivo è importante prevenire la fibrosi epatica ovvero il processo di cicatrizzazione che avviene in risposta al danno epatico e che conduce alla cirrosi. La fibrosi può presentarsi molto più precocemente del normale in un paziente affetto da epatite virale (per lo più da HCV), NASH (steatosi epatica non alcolica) e/o in caso di abuso di alcol.

Il diabete, le artralgie e le malattie cardiologiche sono comuni in pazienti con un severo sovraccarico di ferro e con malattia epatica. Le patologie cardiologiche includono cardiomiopatie (assottigliamento ed aumento delle dimensioni del miocardio), aritmie o insufficienza cardiaca.

I pazienti in terapia trasfusionale dovrebbero essere controllati annualmente per il sovraccarico di ferro. L'emocromatosi e la relativa terapia sono discusse nel capitolo 3. Lo screening viene eseguito mediante analisi del sangue volte a misurare i livelli nel sangue di transferrina, ferritina e capacità ferro legante. Una saturazione della transferrina superiore al 45% o inferiore del 45% con elevati valori di ferritina dovrebbe suggerire l'esecuzione di ulteriori test o ricerche nella storia clinica del paziente.

Il metodo di scelta per misurare i livelli di ferro nel fegato è una particolare tipologia di risonanza magnetica, chiamata RM T2. La RM è una metodica non invasiva e permette anche di diagnosticare la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma. Pazienti con elevati livelli ematici di aminoacidi, obesi o quelli sospetti per consumo cronico di alcolici potrebbero necessitare di una biopsia epatica per definire la tipologia di malattia epatica o per determinare l'estensione del danno epatico dovuto ad altre cause.

La biopsia può inoltre guidare sulla scelta della terapia. Pazienti che sviluppano un sovraccarico di ferro in una fase precoce della loro storia trasfusionale o che hanno familiarità per sovraccarico di ferro primitivo dovrebbero essere sottoposti a test genetici per emocromatosi, disordine ereditario che comporta un aumentato assorbimento di ferro da parte dell'organismo. I pazienti positivi al test dovrebbero essere indirizzati al trapianto prima degli altri pazienti con AF.

► È bene sapere

Stress ossidativo: si riferisce all'effetto di composti chiamati radicali liberi che sono in grado di danneggiare strutture cellulari come le proteine o il DNA.

Radicali liberi: sono prodotti naturalmente nel corpo perché le nostre cellule utilizzano l'energia e possono essere prodotti in risposta a fattori ambientali come l'inquinamento.

Antiossidanti: sono sostanze che neutralizzano i radicali liberi.

I pazienti con sovraccarico di ferro dovrebbero evitare vitamine o farmaci contenenti ferro e vitamina C. I salassi, che rappresentano il caposaldo del trattamento dell'emocromatosi, non rappresentano un'opzione per i pazienti affetti da AF che non si siano ancora sottoposti a trapianto, ma può essere utilizzata dopo il trapianto. Un'altra opzione di trattamento per questi pazienti è la terapia chelante mediante farmaci che legano il ferro e lo rimuovono dall'organismo. Anche questo viene discusso nel capitolo 3. Il deferasirox, un agente chelante, è stato utilizzato in uno studio in bambini affetti da AF e sovraccarico di ferro secondario alle trasfusioni, portando ad una riduzione significativa dei livelli di ferritina; dei 39 pazienti che hanno assunto il farmaco, 3 hanno sviluppato una tossicità renale e 3 una tossicità epatica⁽³⁰⁾. La terapia chelante orale dovrebbe essere decisa e monitorata da un clinico con esperienza nell'utilizzo di tali agenti.

La nutrizione come terapia

Le terapie complementari ed alternative includono tutte quelle pratiche e quei trattamenti che non sono dimostrati efficaci da studi clinici basati sull'evidenza.

Le terapie complementari vengono utilizzate in congiunzione con i trattamenti standard e le terapie alternative vengono utilizzate al posto delle terapie standard. Molte famiglie vedono nel cibo ed in generale nei supplementi dietetici, vitamine e micronutrienti, qualcosa di naturale e pertanto sicuro. Le multinazionali che producono prodotti nutrizionali complementari/alternativi vengono meno alla regolamentazione ed hanno un chiaro incentivo a promuovere i loro prodotti senza badare al grado di evidenza di efficacia di tali prodotti. Molti regimi nutrizionali complementari/alternativi possono essere dannosi direttamente, o indirettamente tramite l'eliminazione della terapia medica standard.

Alcuni pazienti AF possono assumere grandi dosi di vitamine, antiossidanti o oligoelementi. Sebbene gli studi suggeriscano che sia importante contrastare lo stress ossidativo in pazienti con AF⁽³¹⁾, non è stato provato in maniera conclusiva che la supplementazione orale con agenti antiossidanti cambi il decorso della malattia. Rimane poco chiaro se gli antiossidanti orali riescano a raggiungere il sito intracellulare dello stress ossidativo in paziente con AF. Alcuni di questi supplementi possono essere tossici e promuovere lo sviluppo di tumori. In particolare le vitamine A, D, C e la niacina se in eccesso risultano tossiche. La supplementazione di micronutrienti per prevenire il cancro in pazienti non affetti da AF ha dimostrato che essa può ridurre il rischio di cancro in popolazioni con carenze di nutrienti ma in popolazioni con livelli di nutrienti normali non ha mostrato alcun effetto o a volte aumenta il rischio di cancro⁽³²⁾. Nessuna terapia che coinvolga grossi dosaggi di vitamine, antiossidanti o micronutrienti è stata dimostrata efficace nel trattamento della AF utilizzando criteri di evidence based medicine. Sono necessari trial clinici controllati per dimostrarne l'efficacia e per limitare il rischio i tossicità.

Prodotti contenenti supplementi di ferro, vitamina A (compreso il betacarotene), C ed E, ed acidi grassi omega 3, possono essere dannosi per i pazienti con AF⁽³³⁾. Dovrebbero essere evitati i prodotti contenenti ferro al fine di ridurre il rischio di sovraccarico nel fegato ed in altri tessuti. La vitamina C aumenta l'assorbimento di ferro; pertanto dovrebbero essere evitati prodotti contenenti vitamina C come multivitaminici, alcuni succhi di frutta o bevande. In diversi studi sia la vitamina A che la E sono state associate ad un aumentato rischio di cancro. Dovrebbero pertanto essere evitate finché non venga provato il contrario. Grossi dosi di omega 3, che comunemente si ritrovano nell'olio di pesce, possono aumentare il rischio di sanguinamento per la capacità di inattivazione piastrinica. Giacchè i pazienti con AF hanno bassi livelli piastrinici, dovrebbero essere evitati quei prodotti che ne riducano ulteriormente la funzione.

Per il medico che segue pazienti con AF è essenziale essere ben informato riguardo le terapie complementari ed alternative, in modo da interrogare pazienti e familiari circa l'utilizzo di tali terapie. I pazienti e i loro familiari hanno spesso

il desiderio di controllare alcuni aspetti della cura del paziente stesso; a tale scopo la dieta sembra essere una scelta innocua. Giacché i pazienti con AF hanno spesso significativi problemi nutrizionali che vengono spesso ignorati, si deve dissuadere il paziente stesso o i familiari dall'intraprendere terapie complementari o alternative, o quanto meno si deve suggerire loro di parlarne con il proprio medico e coinvolgerlo nella decisione. Assumere un ruolo non giudicante ma semplicemente informativo riguardo le terapie complementari/alternative da' al medico una possibilità di educare i genitori stessi circa le loro scelte. Medico e familiari possono accedere a tutte le informazioni riguardo tali terapie presso il sito web dell'Office of Complementary and Alternative Medicine of the National Institutes of Health disponibile su <http://www.cancer.gov/occam>.

Commissione del Capitolo

*Jose M. Garza, MS, MD and Sarah Jane Schwarzenberg, MD**

** Committee Chair*

Bibliografia

1. Alter BP (2003): Inherited bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds.: *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia, PA: Harcourt Health Sciences.
2. Alter BP, Rosenberg PS (2013): VACTERL-H association and Fanconi anemia. *Mol Syndrom*, 4: 87-93.
3. Kunisaki SM, Foker JE (2012): Surgical advances in the fetus and neonate: Esophageal atresia. *Clin Perinatol*, 39: 349-361.
4. Sistonen SJ, Pakarinen MP, Rinatala RJ (2011): Long-term results of esophageal atresia: Helsinki experience and review of literature. *Pediatr Surg Int*, 27: 1141-1149.
5. Escobar MA, *et al.* (2004): Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years. *J Ped Surg*, 39: 867-871.
6. Garza JM, Kaul A (2013): Anorectal malformations. In: Faure C, Di Lorenzo C, Thapar N, eds.: *Pediatric neurogastroenterology: gastrointestinal motility and functional disorders in children*. 1st ed. New York, NY: Springer Science + Business Media New York.
7. Stark LJ, *et al.* (1993): Increasing calorie consumption in children with cystic fibrosis: replication with 2-year follow-up. *J Appl Behav Anal*, 26: 435-450.
8. Cariepy CE, Mousa H (2009): Clinical Management of motility disorders in children. *Semin Pediatr Surg*, 18: 224-238.
9. Gomez R, *et al.* (2012): Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children. *JPGN*, 54: 780-784.
10. Wajnrajch MP, *et al.* (2001): Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*, 107: 744-754.
11. Mattox TW (2005): Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutr Clin Practice*, 20: 400-410.
12. Nasr SZ, Drury D (2008): Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Ped Pulmonol*. 43: 209-219.
13. Kardinal CG, *et al.* (1990): A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer*, 65: 2657-2662.

14. Rodriguez L, Diaz J, Nurko S (2013): Safety and efficacy of cyproheptadine for treating dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr*, 163: 261-267.
15. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA (2007): Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 2624-2631.
16. Dietz WH, Robinson TN (2005): Clinical practice: Overweight children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, 352: 2100-2109.
17. Huang JS, et al., for the NASPGHAN Obesity Task Force (2013): Childhood obesity of pediatric gastroenterologists. *JPGN*, 56: 99-109.
18. Crocker MK, Yanovski JA (2011): Pediatric obesity: etiology and treatment. *Ped Clin North Am*, 58: 1217-1240.
19. Soe KL, Soe M, Gluud C (1992): Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver*, 12: 73-79.
20. Masserot-Lureau C, et al. (2012): Incidence of liver abnormalities in Fanconi anemia patients. *Am J Hematol*, 87: 547-549.
21. Westaby D, Portmann B, Williams R (1983): Androgen-related primary hepatic tumors in non-Fanconi patients. *Cancer*, 51: 1947-1952.
22. Touraine RL, Bertrand Y, Foray P, Gilly J, Philippe N (1993): Hepatic tumours during androgen therapy in Fanconi anaemia. *Eur J Ped*, 152: 691-693.
23. Velazquez I, Alter BP (2004): Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J of Hemat*, 77: 257-267.
24. Kumar, et al. (2004): Fatal hemorrhage from androgen-related hepatic adenoma after hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol*, 26: 16-18.
25. Kida A, McDonald GB (2012): Gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic, and iron-related diseases in long-term survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol*, 49: 43-58.
26. Guardiola P, et al. (2004): Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood*, 103: 73-77.
27. McDonald GB (2006): Review article: management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant. *Alimen Pharm Therap*, 24: 441-452.
28. Gluckman E, Wagner JE (2008): Hematopoietic stem cell transplantation in childhood inherited bone marrow failure syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, 41: 127-132.
29. Siddique A, Kowdley KV (2012): Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther*, 35: 876.
30. Tunc B, et al. (2012): Deferasirox therapy in children with Fanconi aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 34: 247-251.
31. Pagano G, Korkina LG (2000): Prospects for nutritional interventions in the clinical management of Fanconi anemia. *Cancer Causes and Control*, 11: 881-889.
32. Mayne ST, Ferrucci LM, Cartmel B (2012): Lessons learned from randomized clinical trials of micronutrient supplementation for cancer prevention. *Ann Rev Nutr*, 32: 13.1-13.21.
33. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C (2012): Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews Art. No. CD007176.c, and Nutritional Problems.

Anomalie della mano e del braccio

Introduzione

► È bene sapere

Termini comuni in questo capitolo:

Ipoplasia. Ridotto sviluppo o sviluppo incompleto di un organo o tessuto del corpo.

Pollicizzazione. Una procedura chirurgica che crea un pollice funzionale spostando il dito indice con i suoi nervi, le arterie, i tendini e i muscoli nella posizione del pollice.

Pouce flottant. Un cosiddetto pollice "flottante" che manca di ossa ed è composto da cute e tessuti molli.

Radio. Il più corto e il più spesso delle due ossa lunghe dell'avambraccio.

Radializzazione. Una procedura chirurgica che riallinea il polso del paziente.

Associazione VACTERL. Un gruppo di anomalie congenite che tendono a manifestarsi insieme. Si veda la Tabella 1 per ulteriori informazioni su queste anomalie.

Circa la metà di tutti i bambini con anemia di Fanconi (FA) hanno anomalie scheletriche, la maggior parte (~70%), di esse colpiscono gli arti superiori. Le anomalie più comuni degli arti superiori coinvolgono il pollice e il radio. Bambini con queste anomalie possono avere un pollice, e un radio più corti o assenti, a causa di una crescita incompleta. Alla terapia o alla chirurgia può essere richiesto di massimizzare la funzione e l'aspetto sia delle mani che delle braccia del paziente.

Questo capitolo descrive cinque anomalie delle mano e del braccio, comuni nei pazienti con AF:

- Un pollice poco sviluppato, mancante, o duplicato.
- Un radio più corto o assente.
- Un avambraccio più corto o curvo.
- Una mano che si sviluppa perpendicolarmente all'avambraccio.
- Movimenti compromessi del polso, delle dita e del gomito.

Il team di assistenza clinica dovrebbe includere un chirurgo della mano e dell'arto superiore e, quando necessario, un fisioterapista o un terapista occupazionale.

Questo team dovrebbe lavorare in stretta collaborazione con altri specialisti di AF per fornire una assistenza terapeutica completa. Il coinvolgimento di diversi tipi di operatori sanitari nella cura di pazienti con AF espone, però, al rischio che le terapie prescritte da un medico possano interagire negativamente con quelle prescritte da un altro sanitario. Pertanto, è essenziale che tutti gli specialisti comunichino con il medico referente, di solito un ematologo e/o un oncologo, per coordinare la presa in carico.

Non ci sono procedure standardizzate nel trattamento delle anomalie congenite della mano e del braccio; i trattamenti devono essere personalizzati per ogni bambino, tenendo anche nel dovuto conto la famiglia. Il processo decisionale è multi-fattoriale e richiede la partecipazione della famiglia, un team di medici, di un fisioterapista o di un terapista occupazionale.

La valutazione iniziale

I bambini nati con anomalie degli arti devono essere indirizzati ad uno specialista dell'arto superiore nei primi mesi di vita. Questo medico deve essere competente nella diagnosi e nella gestione delle anomalie congenite degli arti. Idealmente, un paziente con FA deve essere indirizzato ad un chirurgo della mano e dell'arto superiore, specializzato in pediatria, perché molti medici che si occupano di problemi degli arti negli adulti non sono adeguati nella cura delle patologie dei bambini.

La valutazione iniziale getterà le basi per il rapporto tra il medico, il paziente e la famiglia del paziente. Fornirà inoltre ai genitori la possibilità di porre domande sulle possibili cause, i trattamenti delle anomalie degli arti del loro bambino e i possibili risultati.

È importante per i medici incoraggiare questo tipo di conversazione; in caso contrario, i genitori spesso cercano informazioni sanitarie attraverso Internet, che può essere una fonte di informazioni errate.

Molti bambini con anomalie degli arti superiori richiedono trattamento fisioterapico o una terapia occupazionale, che possono iniziare solo dopo la valutazione iniziale. Un fisioterapista può contribuire ad allungare e rafforzare l'arto interessato e fornire dispositivi adatti a massimizzare l'indipendenza del paziente.

Quando i bambini crescono e cominciano a svolgere attività fisiche sempre più complesse, molti genitori manifestano la preoccupazione che il loro bambino presenti un peggioramento; ma in realtà le suddette attività richiedono al loro bambino semplicemente una forza e destrezza supplementare. In tali casi un fisioterapista o un terapista occupazionale sono in grado di offrire dispositivi o tecniche adatte ad aiutare il bambino a svolgere questi compiti. Spesso la valutazione degli arti avviene prima che al paziente venga diagnostica-

Tabella 1 - Sindromi e altre condizioni di salute connessi con anomalie del radio

Sindrome o condizione clinica	Caratteristiche
Sindrome di Holt-Oram	Difetti cardiaci, in particolare i difetti dei setti cardiaci (i tessuti che separano la camere del cuore)
Sindrome TAR (trombocitemia - assenza del radio)	La trombocitopenia (carenza di piastrine) presente alla nascita. Può richiedere trasfusioni di sangue, ma migliora con il tempo; i pollici sono presenti ma possono essere di forma anormale
Associazione VACTERL (discussa anche nel capitolo 4)	Anomalie vertebrali (colonna vertebrale) Atresia anale (ano imperforato o non correttamente posizionato) Anomalie cardiache Fistola tracheoesofagea (difetti della trachea e dell'esofago) Atresia esofagea (difetti dell'esofago) Anomalie renali Displasia radiale (crescita anomala, nell'avambraccio, del radio sul lato del pollice) Anomalie degli arti inferiori
Anemia di Fanconi	Anemia aplastica che non è presente alla nascita, ma si sviluppa dopo circa 6 anni di vita. (Anemia aplastica si verifica quando il corpo non produce più abbastanza globuli rossi). Se il radio è assente, spesso nei pazienti con AF anche il pollice lo è
Sindrome CHARGE	Coloboma dell'occhio Difetti cardiaci Atresia della coane nasali (blocco di una o entrambe le narici) Ritardo di crescita e/o sviluppo Anomalie dei genitali e/o urinarie Anomalie dell'orecchio e sordità

ta l'AF. Poiché il radio si sviluppa contemporaneamente ad altri organi, è necessario che il medico valuti il paziente nella sua globalità. Inoltre, la incompleta formazione del radio è presente in altri numerose sindromi, per cui si impone la necessità di ulteriori indagini approfondite (Tabella 1).

Molti bambini con associazione VACTERL hanno sintomi che sono simili a quelli dei bambini con AF, un dilemma diagnostico che può essere risolto con il test di rottura cromosomica, test definitivo per la diagnosi FA. Alcuni pazienti con VATER (o VACTERL-H) in realtà hanno un'AF e la combinazione di anomalie radiali e renali nel VATER dovrebbe orientare verso questa diagnosi⁽¹⁾.

Le indicazioni alla diagnostica per AF nei bambini con anomalie degli arti sono ancora in corso di validazione.

Ogni bambino con anomalia isolata del pollice o della mano dovrebbe essere testato per AF e si consiglia di testare tutti i bambini con deficit del pollice e del radio. La presenza di altre anomalie, come le discromie cutanee (ad esempio lesioni piane, marroni, presenti alla nascita, note come macchie caffelatte), anomalie renali, ritardo della crescita, e microcefalia (testa piccola), aggiunge elementi al sospetto di AF.

Anomalie del pollice

In pazienti con AF, il pollice può essere poco sviluppato o completamente assente. I tipi più comuni di anomalie del pollice che si verificano nei bambini sono stati classificati in cinque tipi a seconda del grado di iposviluppo ⁽²⁾:

Anomalia di tipo I. In questo tipo, il pollice del bambino è leggermente più piccolo del normale ma tutte le strutture del pollice (comprese le ossa, muscoli, legamenti, tendini e articolazioni) sono intatte. Questa lieve anomalia può essere misconosciuta, e molti individui non vengono diagnosticati se non fino in una età più avanzata, quando le attività quotidiane come abbottonarsi una camicia o allacciarsi le scarpe diventano sempre più difficili.

Anomalia di tipo II. Questa anomalia è più visibile ed è caratterizzata da un restringimento dello spazio tra il pollice e l'indice, assenza del muscolo tenar alla base del pollice, e instabilità dell'articolazione metacarpo-falangea del pollice (Figura 1 A-B).



(A)



(B)

Figura 1 - Bambino di 2 anni con anomalia di tipo II. (A) Assenza del muscolo tenar. (B) Ridotto spazio pollice-indice con instabilità dell'articolazione metacarpo-falangea. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Anomalia di tipo III. Un bambino con questa ipoplasia possiede le stesse caratteristiche di una anomalia di tipo II, con ulteriori anomalie scheletriche, muscolari e tendinee. Queste anomalie di solito coinvolgono i tendini che sorgono all'interno dell'avambraccio e arrivano fino al pollice.

Le anomalie di tipo III sono suddivise in tipi III-A e III-B, a seconda sulla presenza o assenza di una articolazione carpo-metacarpale stabile alla base del pollice.

Anomalia di tipo IV. In questo tipo di anomalia, noto come flottant pouce (pollice flottante) o dito residuo, il pollice manca di ossa e muscoli ed è principalmente composto da cute e tessuti molli (Figura 2).

Anomalia di tipo V. Questo tipo di ipoplasia è caratterizzata dalla totale assenza del pollice (Figura 3).



Figura 2 - Bambino di 1 anno con carenza di tipo IV con grave ipoplasia del pollice (anche nota come "pouce flottant" o pollice flottante). *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*



Figura 3 - Bambino di 18 mesi con anomalia di tipo V ipoplasia e completa assenza del pollice. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Le classificazioni delle anomalie del pollice sopra elencate possono indirizzare nella scelta del trattamento, come mostrato nella Tabella 2^(3,4,5). Il grado di ipoplasia e deficit varia tra i bambini con AF; di conseguenza le raccomandazioni terapeutiche ed i risultati dipendono dalla gravità delle alterazioni.

Tabella 2 - Classificazione anomalie del pollice e paradigmi di trattamento

Tipo	Caratteristiche	Trattamento
I	Ipoplasia minore generalizzata	Nessun trattamento
II	Assenza dei muscoli tenar intrinseci Restringimento dello spazio pollice-indice Insufficienza del legamento ulnare collaterale (UCL)	Plastica degli opposenti "Liberazione" dello spazio tra pollice ed indice Ricostruzione UCL
III	Caratteristiche simili al tipo II più Anomalie dei tendini o dei muscoli estrinseci Anomalie scheletriche Articolazione carpometacarpale (CMC) stabile (sottotipo III-A) Articolazione CMC instabile (sottotipo III-B)	Ricostruzione (per sottotipo III-A) Pollicizzazione (per sottotipo III-B)
IV	Pollice fluttuante	Pollicizzazione
V	Pollice assente	Pollicizzazione

Trattamenti per pollici assenti, ipoplasici e fluttuanti

Un pollice che è leggermente più piccolo del normale (tipo I, II, e III-A) può essere ricostruito o stabilizzato mediante trasferimento di un tendine da un'altra parte della mano per migliorare il movimento e la funzione del pollice.

Le anomalie di tipo I di solito non richiedono il trattamento chirurgico, mentre più elementi possono essere utilizzati nella ricostruzione del pollice per tipi II e III-A (Figura 4 A-C):

- Lo spazio tra il pollice e l'indice può essere aumentato utilizzando lembi di pelle ottenuti con incisioni a Z (Figura 4 A).
- Il deficit del muscolo tenar può essere trattata con trasferimento tendineo e/o muscolare dal dito medio o dall'anulare al pollice. Il trasferimento del tendine migliora il movimento attivo e la funzione del pollice e ha un effetto trascurabile sul dito "donatore" (Figura 4 B).
- L'instabilità articolare metacarpo-falangea può essere migliorata attraverso l'uso di innesti del legamento collaterale radiale e/o ulnare alla base del pollice (Figura 4 C). Nei casi di grave instabilità, la fusione dell'articolazione può essere l'opzione migliore per ottenere un pollice stabile per avere una buona prensione.

La differenza principale tra un pollice che può essere chirurgicamente ricostruito e un pollice che richiede amputazione è la presenza o l'assenza di una base stabile (ad esempio, un'articolazione carpo-metacarpale). Un pollice senza



(A)



(B)



(C)

Figura 4 - La ricostruzione del pollice nei tipi II e III-A richiede che il chirurgo consideri tutti gli elementi parenti. (A) Plastica a Z dello spazio pollice-indice ristretto. (B) Il trasferimento del tendine per risolvere il deficit dei muscoli tenar. (C) la ricostruzione del legamento per stabilizzare l'instabilità metacarpo-falangea. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

un'articolazione carpo-metacarpale stabile (tipi III-B, IV e V), non può essere ricostruito e deve essere rimosso.

L'esame clinico e radiografico mostreranno in tali casi deficits marcati (Figure 5-6). Inoltre, il pollice di tipo III-B e IV non sarà funzionale e il bambino non sarà in grado di afferrare un oggetto. La decisione di rimuovere un pollice ipoplasico senza una base stabile è spesso un processo difficile per i genitori e gli operatori sanitari.

Le discussioni con il chirurgo e le conversazioni con le famiglie che hanno affrontato problematiche simili sono spesso utili ai genitori che hanno il gravoso compito di prendere decisioni per il loro bambino (video 1 online per informazioni supplementari).

Poiché un pollice opponibile è fondamentale per manipolare molti oggetti, una sostituzione funzionale può essere costruita chirurgicamente spostando il dito indice con i suoi nervi, arterie, tendini e muscoli nella posizione del pollice. Questo procedimento, noto come pollicizzazione, viene generalmente eseguita quando la bambino è tra 6 mesi e 2 anni di età, a seconda dello stato di salute del bambino, del grado di deficit dell'avambraccio, e delle preferenze del chirurgo^(2,3).

Tuttavia, la fascia di età nella quale eseguire l'intervento rimane controversa, e vi è stata la propensione per un intervento chirurgico da effettuarsi tra i 6 mesi e 1 anno di età, prima del normale sviluppo della prensione e del movimento di opposizione del pollice, che avviene di norma a circa 15 mesi di età. Un intervento in età precoce ha il vantaggio che il cervello in fase di sviluppo si abitui a comandare i movimenti del nuovo pollice e impedisce che il bambino sviluppi un movimento compensatorio di prensione a livello delle dita adiacenti il pollice. Lo stato generale di salute di un bambino con FA dovrebbe anche



Figura 5 - Radiografia della mano di un bambino di 2 anni, rivela un metacarpo a livello del pollice che si assottiglia ad un punto, indicativo di un'articolazione carpo-metacarpica instabile. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*



Figura 6 - Un bambino di 5 anni con ipoplasia bilaterale del pollice. A destra si nota la presenza di uno spazio tra indice e dito medio che si è ampliato e l'indice ha ruotato fuori del palmo. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

essere preso in considerazione prima della chirurgia, specie se la conta delle cellule ematiche del bambino decresce nel tempo. La chirurgia può essere eseguita in modo sicuro nei pazienti con conta piastrinica superiore a 80.000. In realtà, i genitori non dovrebbero sentirsi spinti a prendere una decisione chirurgica immediata per il loro bambino; alcuni bambini subiscono interventi chirurgici di successo anche durante l'adolescenza. La pollicizzazione richiede una meticolosa tecnica chirurgica perché il dito indice deve essere accorciato, ruotato e ricostruito con i muscoli per dare l'aspetto e la funzione di un pollice (Figura 7). Il chirurgo deve essere pertanto esperto in questa procedura.

Un metacarpo del pollice (l'osso che collega il pollice al polso) che si assottiglia ad un punto alla base del metacarpo è anche indicativo di un instabilità carpometacarpica (Figura 6).

Il risultato della pollicizzazione è direttamente correlata allo stato del dito indice prima dell'intervento chirurgico: un dito indice mobile può dare stabilità per afferrare e mobilità per una efficiente prensione, mentre un indice rigido fornirà un pollice stabile per una presa grossolana, ma sarà improbabile fare un pizzicotto, avere una buona prensione (Figura 8; video 2 in materiale supplementare online). Buoni risultati poco dopo la pollicizzazione hanno dimostrato di persistere in età adulta^(6,7).



Figura 7 - La pollicizzazione del dito indice richiede un'attenta tecnica chirurgica per dare l'aspetto e la funzione di un pollice. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Distinzione tra il tipo III-A e il tipo III-B nelle anomalie del pollice

La differenziazione clinica tra tipi III-A e III-B può essere difficile. Il modello di utilizzo del pollice da parte del bambino spesso aiuta discriminare tra questi tipi. Un pollice instabile (tipo III-B), non sarà utilizzato nella prensione e nell'afferrare; piuttosto, il bambino imparerà a prendere un oggetto e ad afferrare con il dito indice e ed il dito medio e il dito indice tenderà a ruotare fuori dal palmo verso la posizione del pollice (Figura 5).

La differenziazione è ulteriormente complicata dalla maturazione ritardata delle ossa alla base del pollice; queste ossa (trapezio e trapezoide) non terminano lo sviluppo prima dei 4-6 anni di età. Tecniche di imaging avanzate come la risonanza magnetica (RM) possono rivelare il grado di sviluppo della cartilagine e dell'osso; tuttavia, i bambini richiedono l'anestesia generale durante la RMN. L'ecografia dà la possibilità di definire l'anatomia senza necessità di anestesia. Il metacarpo del pollice (l'osso che connette il pollice al polso) che si assottiglia a livello della base, è anche indicativo di instabilità dell'articolazione carpo-metacarpale.



(A)



(B)

Figura 8 - Un bambino di 2 anni lo stato post-pollicizzazione di un dito indice di sinistra. (A) Pollice usato per afferrare oggetti di grandi dimensioni. (B) Pollice utilizzato in una buona presione. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Altre anomalie del pollice

Sebbene l'ipoplasia è l'anomalia del pollice più comune nei bambini con FA, sono state segnalate altre anomalie. Ad esempio, il pollice può possedere un osso extra (un'anomalia indicata come un pollice trifalangeo) o può essere duplicato (una condizione chiamata polidattilia pre-assiale). La prevalenza esatta di queste rare anomalie è sconosciuta.

Un **pollice trifalangeo** ha un osso extra (chiamato falange) che può variare in dimensione e forma (Figura 9). L'allineamento e la lunghezza di questo tipo di pollice devono essere monitorati fino a quando le ossa non hanno ultimato il ciclo di crescita. Un falange supplementare è di forma più piccola e normalmente può essere trattata senza ricorrere alla chirurgia; tuttavia, per una piccola falange cuneiforme che può causare, mano che cresce, la curvatura del pol-



(A)



(B)

Figura 9 - Bambino di 8 anni, con i pollici trifalangeali. (A) Aspetto clinico con lieve curvatura. (B) Le radiografie mostrano una falange supplementare che è di forma triangolare e causa la curvatura. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Tabella 3 - Classificazione dei pollici duplicati

Tipo	Elementi duplicati
I	Falange distale bifida (duplicazione parziale dell'osso alla punta del pollice)
II	Falange distale duplicata (duplicazione completa dell'osso alla punta del pollice)
III	Falange prossimale bifida (duplicazione parziale dell'osso nel mezzo del pollice)
IV	Falange prossimale duplicata* (duplicazione completa dell'osso nel mezzo del pollice)
V	Falange metacarpale bifida (duplicazione parziale dell'osso che collega il pollice al polso)
VI	Falange metacarpale duplicata (duplicazione completa dell'osso che collega il pollice al polso)
VII	Componente trifalangea (duplicazione del pollice con uno o entrambi i pollici avente un extra falange o un osso extra)

* Tipo più comune di pollice duplicato.

Modificato da: Wassel HD. I risultati della chirurgia per polidattilia del pollice: una revisione. In: 1969; 125: 175-193.

lice lontano dalla sua linea mediana, il trattamento è raccomandato. Una piccola falange cuneiforme può essere rimosso chirurgicamente e i legamenti delle restanti ossa possono essere ricostruiti per formare una articolazione funzionale.

Una grande falange cuneiforme causerà un pollice a curvo ed eccessivamente lungo, ma la rimozione non è raccomandata perché l'instabilità articolare è comune dopo l'intervento chirurgico. Una soluzione migliore consiste nel rimuovere solo la porzione a cuneo della falange anormale e fondere il rimanente pollice ad un osso adiacente.

Questa procedura elimina l'articolazione in più ed accorcia e riallinea il pollice.

La **polidattilia pre-assiale o duplicazione del pollice**, si traduce in una mano che ha più di un pollice. I pollici possono essere parziali e appaiono fusi insieme, o possono essere completi e separati l'uno dall'altro. Le duplicazioni del pollice sono stati classificati in diversi tipi a seconda del grado di replicazione scheletrica (Tabella 3) ^(8,9). Il trattamento richiede il recupero di ciascuna struttura duplicata, comprese le ossa, le unghie, i tendini, i legamenti, le articolazioni, i nervi e i vasi sanguigni, per costruire un pollice correttamente allineato e funzionale (Figura 10). Questa procedura non è sempre semplice e richiede un attento esame. I tessuti molli del pollice amputato, compresa la pelle, unghie, legamenti e muscoli, dovrebbero essere utilizzati per aumentare il pollice residuo. La superficie articolare dell'articolazione può richiedere riallineamento mediante osteotomia (taglio dell'osso) o modifica attraverso "recontouring" (rasatura, rimodellamento della cartilagine) per ottimizzare la funzione del pollice. Indipendentemente dal trattamento, il pollice ricostruito può essere più piccolo rispetto a un pollice normale e di norma mancherà di qualche movimento.



(A)



(B)



(C)

Figura 10 - Bambino di 1 anno con un pollice sinistro duplicato. (A) Presentazione clinica. (B) Incisione cutanea progettata per incorporare parti della porzione di pollice che verrà eliminata. (C) Ricostruzione chirurgica utilizzando i tessuti molli della porzione di pollice che viene asportata per aumentare le dimensioni e la circonferenza del pollice residuo. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Deficit del radio

Il deficit del radio è una condizione in cui il radio (l'osso che si trova dallo stesso lato del pollice a livello dell'avambraccio) sviluppa in modo anomalo. Il radio può essere leggermente più piccolo rispetto alla media, notevolmente più piccolo, o del tutto assente. La gravità del deficit del radio è variabile e può essere determinata attraverso raggi X e l'esame clinico. Il deficit del radio è classificato come segue^(11, 12):

- **Tipo 0 e 1.** Si tratta delle forme più blande, caratterizzate da poco o nessun accorciamento del radio e da una curvatura trascurabile nell'ulna. La mano può essere inclinata leggermente verso l'interno, verso il lato del pollice, condizione nota come una deviazione radiale del polso e può essere presente una sostanziale ipoplasia pollice che richiede un trattamento
- **Tipo 2.** Presenza di un radio in miniatura che ha anomalie nella placca di crescita (regione dell'osso responsabile del suo allungamento) e di una deviazione radiale moderata polso.

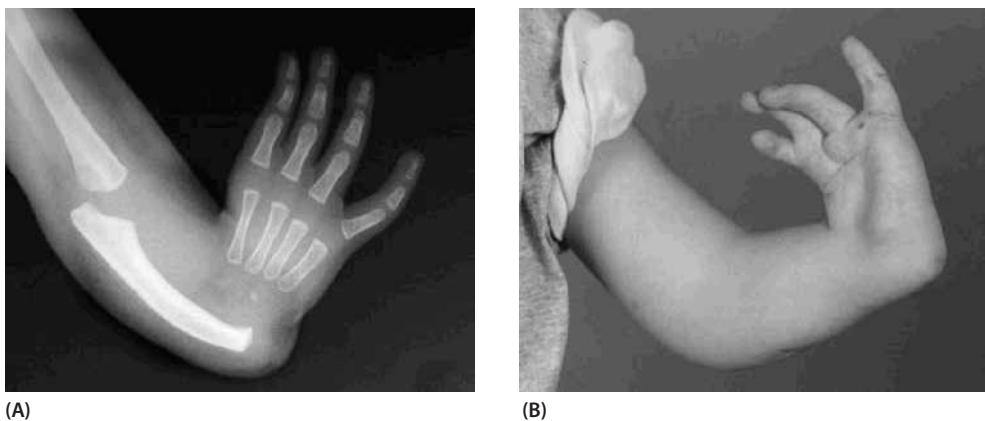


Figura 11 - Bambino di 2 anni con completa assenza del radio (tipo 4). (A) La radiografia rivela la completa assenza del radius. (B) Mano perpendicolare rapporto all'avambraccio. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

- **Tipo 3.** Parziale assenza del radio (più generalmente interessa l'estremità dell'osso che è più vicino al polso) e severa deviazione radiale del polso.
- **Tipo 4.** Tipo più comune di deficit del radio, caratterizzato da una completa assenza del radio, la mano tende a svilupparsi perpendicolarmente all'avambraccio (Figura 11A-B). Nei bambini con AF, una completa assenza del radius si verifica in genere congiuntamente con un'assenza del pollice.

La maturazione del radio richiede più tempo del solito in pazienti con deficit del radio. Pertanto, la differenziazione tra assenza totale e parziale (tipi 3 e 4), non può essere determinata fino a quando il bambino non raggiunge i 3 anni di età circa.

I diversi tipi di deficits del radio sono stati combinati in un schema di classificazione che comprende le altre anomalie degli arti superiori che sono associate a un deficit del radio, tra cui le anomalie del pollice, del carpo (polso) e dell'avambraccio (Tabella 4).

Conseguenze funzionali dei difetti del radio

L'esito del deficit radiale dipende dalla gravità dell'anomalia. In un paziente con un deficit di tipo 4, l'omero (osso tra gomito e spalla) può essere più corto del normale e il gomito non può essere in grado di piegare correttamente. Inoltre, l'avambraccio sarà sempre più corto perché questi bambini sono nati con un ulna circa il 60% della lunghezza normale alla nascita che rimane corta anche dopo che lo scheletro è completamente maturato⁽¹³⁾. L'ulna sarà ispessita e spesso curvata verso il radio assente. In caso di parziale o completa assenza del radio, l'avambraccio non sarà in grado di ruotare, anche se alcuni movimenti di rotazione possono avvenire attraverso il polso o le ossa del carpo. Il polso può essere spostato in modo variabile verso il radio deficitario, condizione nota come una deviazione radiale.

Tabella 4 - Classificazione dei deficit longitudinali radiali^(11, 12)

Tipo	Pollice	Carpo (polso)	Radio distale (parte distale più vicina al polso)	Radio prossimale (parte prossimale più vicina al gomito)
N	Ipoplastico o assente	Normale	Normale	Normale
0	Ipoplastico o assente	Assenza, ipoplasia, o coalizione (fusione di 2 o più ossa del polso)	Normale	Normale Sinostosi radioulnare (connessione anomala tra radio e ulna), o dislocazione congenita della testa del radio (gomito dislocato)
1	Ipoplastico o assente	Assenza, ipoplasia o coalizione	> 2 mm più corto dell'ulna	Normale Sinostosi radioulnare, o dislocazione congenita della testa del radio
2	Ipoplastico o assente	Assenza, ipoplasia o coalizione	Ipoplasia	Ipoplasia
3	Ipoplastico o assente	Assenza, ipoplasia o coalizione	Fisi (regione responsabile dell'allungamento dell'osso) assente	Ipoplasia variabile
4	Ipoplastico o assente	Assenza, ipoplasia o coalizione	Assente	Assente

Modificato da: Bayne LG, Klug MS. Revisione a lungo termine del trattamento chirurgico dei deficits radiali. *J Hand Surg (Am)* 12:169-179, 1987 12: 169-179, 1987; e Jame MA, McCarroll HR Jr, Manske PR. Lo spettro della carenza longitudinale radiale: Una classificazione modificata. *J Hand Surg (Am)*, 24:1145-1155, 1999.

La crescita delle ossa del carpo sarà ritardata e lo scafoide e il trapezio (due delle ossa del polso) sono spesso assenti o ridotti nelle loro dimensioni, o ipoplasiche. L'indice e il dito medio possono essere rigidi e sottili e possono avere una motilità limitata, mentre l'anulare e il mignolo sono meno colpiti e hanno spesso un motilità migliore.

L'arteria e il nervo radiale sono spesso assenti, mentre il nervo e l'arteria ulnare sono normali⁽¹³⁾. Un nervo mediano allargato sostituisce il nervo radiale assente e può comunicare con la branca dorsale del nervo radiale stesso, che è posizionata nella piega tra il polso e l'avambraccio, per fornire sensibilità alla mano dal lato del pollice. È fondamentale che i chirurghi siano consapevoli della posizione della branca dorsale quando operano lungo il lato del pollice del polso.

Obiettivi per il trattamento

Gli obiettivi fondamentali del trattamento sono:

- Correggere la deviazione radiale del polso.
- Bilanciare il polso sull'avambraccio.

- Mantenere la motilità del polso e delle dita.
- Promuovere la crescita dell'avambraccio.
- Possibilmente allungare l'avambraccio.
- Migliorare la funzione del braccio.

Considerazioni relative al trattamento

Un radio leggermente accorciato (deficit di tipo 0 e 1) richiede ripetuti allungamenti e potrebbe necessitare di un trasferimento del tendine per bilanciare il polso. Questi trattamenti sono relativamente semplici. L'assenza parziale o completa del radio è una delle situazioni di riscontro più comune (anomalie di tipo 2, 3 e 4) ed è nel complesso più difficile da trattare perché il polso è spostato verso il lato radiale del braccio; accorciando un avambraccio già sotto-dimensionato e posizionando nell'avambraccio tendini flessori ed estensori ad un angolo non opportuno, producendo così deficits funzionali. I bambini che presentano anomalie del radio a livello di un solo braccio (noto come un deficit monolaterale) possono essere in grado di compensare eventuali deficits funzionali utilizzando il loro arto normale e quindi hanno complessivamente un grado inferiore di danno funzionale rispetto ai bambini che hanno deficit radiali a livello di entrambe le braccia (noto come un deficit bilaterali).

Le anomalie del pollice e delle altre dita, se presenti, devono essere valutate durante la formulazione di un piano di trattamento, come pure la presenza di dita rigide o di deficits del pollice, motivo di ostacolo ulteriore della prensione e dell'afferramento di oggetti.

Trattamenti non chirurgici

Il trattamento per la deviazione radiale del polso inizia poco dopo la nascita e comporta una combinazione di trattamenti chirurgici e non chirurgici. Il trattamento iniziale per un radio assente consiste nell'allungamento dei tessuti molli, compresi i tendini, legamenti, cute e muscoli. Questo trattamento è comunemente eseguito o da un fisioterapista o da un terapista occupazionale con l'ausilio dei genitori. Il terapista dovrebbe essersi formato in ambienti pediatrici dove si eseguono interventi chirurgici sulla mano. Lo stretching deve essere eseguito ad ogni cambio di pannolino ed è un parte importante del piano di trattamento globale.

Un tutore può aiutare a mantenere la mano in un allineamento rettilineo ed impedire alla mano uno sviluppo perpendicolarmente all'avambraccio. Tuttavia, la fabbricazione di un tutore è difficile in un neonato con un avambraccio corto perché le stecche tendono a cadere al di fuori del braccio. Pertanto, questo trattamento è solitamente rimandato a quando gli avambracci sono lunghi abbastanza da poter accogliere un tutore. Talvolta la mano, nonostante il trattamento, svilupperà in una posizione perpendicolare.

Il trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico per i casi di anomalie di tipo 2, 3, e 4 comporta lo spostamento e la centratura del polso sull'estremità dell'ulna, che è l'unico osso valido rimasto all'interno dell'avambraccio. Questa procedura è nota come "centralizzazione" o "radializzazione" a seconda della posizione esatta in cui il polso viene posizionato e rimane il trattamento standard per riallineare polso^(14,15). La centralizzazione comporta il rilascio e la riorganizzazione dei muscoli e dei tendini del polso, ed il posizionamento della mano sull'estremità dell'ulna (Figura 12).

Un'estremità di un tendine funzionante viene poi spostata dal suo sito di inserzione originale al polso per riequilibrare le forze che agiscono sul polso, una procedura nota come trasferimento tendineo. Se l'ulna presenta una curvatura di un angolo di 30° gradi o più, allora essa deve essere raddrizzata attraverso una procedura chiamata osteotomia a cuneo concomitante, al momento dell'intervento. Una volta che l'operazione è completata, il polso è tenuto in posizione da un filo robusto (Figura 13), che può essere rimosso dalle 8 alle 12 settimane dopo l'intervento, sebbene alcuni chirurghi preferiscono lasciare il filo in posizione più a lungo possibile. Una volta che il filo è stato rimosso, un tutore deve essere usato per 4-6 settimane. Il tutore può essere rimosso per esercizi di fisioterapia, ma dovrebbe essere indossato anche durante il riposo notturno fino a quando le ossa hanno raggiunto la completa maturazione.

La centralizzazione viene in genere eseguita quando il bambino raggiunge circa 1 anno di età. La correzione iniziale è spesso impressionante; tuttavia, i risultati sono imprevedibili e, purtroppo, le recidive e le complicanze sono comuni. Inoltre, non tutti i bambini sono candidabili ad un intervento di centralizzazione. Il chirurgo e le famiglie devono ricordare che rimane molto importante la funzione dell'arto a discapito dell'estetica e in molti bambini la funzione è abbastanza buona pur avendo un polso deviato. Questi bambini hanno di solito un



Figura 12 - Centralizzazione chirurgica necessaria per posizionare il polso sulla parte superiore dell'ulna e riallineare il carpo sull'ulna distale. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*



Figura 13 - La centralizzazione è mantenuta da un filo robusto posizionato tra il polso e l'ulna. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

mignolo mobile e efficiente e un dito indice rigido, per cui sono in grado di afferrare con il palmo della mano e con le dita sul bordo esterno della mano, azione nota come presa ulnare; raddrizzando il polso del bambino si sposterebbero il bordo esterno e le dita verso il basso al punto da impedire al bambino di avvicinare gli oggetti con questo lato della mano. Pertanto, il raddrizzamento può risultare dannoso per la funzione complessiva e l'indipendenza del bambino.

Controindicazioni alla chirurgia

Per le deformità lievi che si giovano di un sostegno adeguato per la mano (tipo 0 o 1) non si richiede un intervento chirurgico. La chirurgia non è consigliata anche nei bambini con flessione ridotta al gomito. In questi bambini, la deviazione radiale del polso consente alla mano di raggiungere la bocca e un raddrizzamento del polso comprometterebbe compiti importanti come mangiare e raggiungere la faccia.

Trattamenti alternativi per la deviazione radiale ricorrente

In casi gravi, la deviazione radiale non può essere raddrizzata e sono necessarie misure alternative. Le opzioni chirurgiche comprendono la rimozione di una porzione delle ossa del polso tramite una procedura chiamata “carpectomia” (sezione del carpo), la limatura di alcune ossa del polso e dell'estremità dell'ulna, o applicando un dispositivo metallico chiamato “fissatore esterno” prima della centralizzazione. Il fissatore esterno stira i tessuti molli (tra cui tendini, legamenti, cute e muscoli) prima della centralizzazione facilitando la correzione della deviazione radiale^(16, 17, 18). Il fissatore può essere unilaterale con perni o con cerchi multipiani con fili (Figura 14).



(A)



(B)

Figura 14 - Il deficit del radio con deformità rigida è spesso trattato con un allungamento preliminare dei tessuti molli. (A) Dispositivo unipolare lungo il lato radiale l'avambraccio. (B) Dispositivo multiplanare a cerchi per un ulteriore controllo della mano e dell'avambraccio. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

Numerose altre modifiche tecniche sono state proposte per mantenere l'allineamento della posizione del polso. Queste includono:

- Ipercorrezione della deviazione radiale. In questa procedura, la mano è posizionata leggermente fuori centro in deviazione ulnare per aiutare a prevenire la recidiva della deviazione radiale.
- Trasferimenti tendinei per correggere l'allineamento.
- Fissaggio con filo lungo dopo la centralizzazione (lasciando il filo più a lungo delle tipiche 8-12 settimane).
- Il trasferimento della punta libera microvascolare, che comporta un trapianto del secondo dito (senza la sua pelle, ma con le sue arterie e vene intatti) al polso dal lato del pollice, per fornire ulteriore supporto (Figura 15). Uno studio dei risultati di questa procedura durante un periodo di 8 anni ha rivelato che i pazienti tendevano ad avere una maggiore motilità del polso e recidive limitate⁽¹⁹⁾. Questa è comunque un'operazione tecnicamente impegnativa e le complicazioni sono comuni.

Purtroppo, nessun metodo di trattamento corregge costantemente e in modo permanente la deviazione radiale, riequilibra il polso e permette una continua crescita della avambraccio^(14,15). La recidiva può rivelarsi frustrante per il bambino, genitore, e chirurgo (Figura 16). Mantenere polso sull'estremità dell'ulna senza sacrificare la mobilità del polso o fermare la crescita dell'avambraccio resta un obiettivo difficile da raggiungere. Molti fattori contribuiscono alla recidiva, tra cui l'impossibilità di ottenere una correzione chirurgica completa, l'insufficiente rilascio della tensione dei tessuti molli e l'incapacità a bilanciare l'equilibrio tra le forze che agiscono sul polso.

Un fissaggio prolungato con il filo e l'uso di un tutore possono aiutare a prevenire la recidiva. In alcuni bambini, vi è una tendenza naturale per l'avambraccio e la mano più corti a deviare in direzione radiale per l'utilizzo "mano-a-bocca". Fortunatamente, la recidiva non è sempre associata ad una perdita di funzione (video 3 in materiale on-line aggiuntivo). Infatti, anche se i pazienti

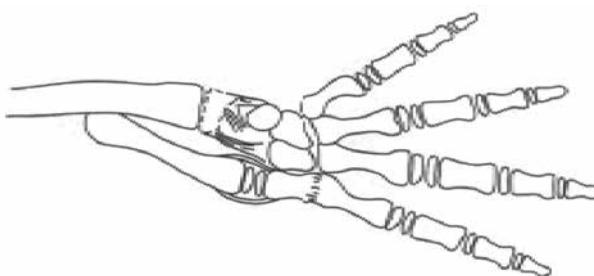


Figura 15 - Diagramma di trasferimento di punta libera per sostenere il lato radiale del polso. La punta falange prossimale è fusa alla base del secondo metacarpale e metatarso prossimale apposta sul lato dell'ulna distale. *Ristampato con il permesso di Kozin SH. Anomalie congenite. Chirurgia della Mano Update. Trumble TE, Budoff JE (a cura di), Società americana di Chirurgia della Mano, 2007, pp. 455-468.*

con grave deviazione radiale potrebbero avere limitazioni nella loro gamma di movimento e di resistenza, studi a lungo termine hanno dimostrato che hanno gli stessi livelli di attività e di partecipazione dei bambini con malformazioni meno gravi^(20,21,22,23).

La gestione della deformità ricorrente deve essere individualizzata per ogni paziente e per la sua deformità specifica. Le indicazioni per una procedura aggiuntiva devono ancora essere chiaramente definite. Analogamente, l'indicazione all'allungamento per avambraccio, per superare il problema intrinseco dell'accorciamento, deve ancora essere delineata.

La chirurgia dell'allungamento viene offerta ai pazienti e alle famiglie interessate a correggere la deformità e disposti a rispettare un lungo e faticoso recupero.

La procedura, chiamata osteogenesi distrattiva, ha il fine di indurre una nuova crescita ossea, tipicamente tirando l'osso in modo controllato con l'utilizzo di un fissatore esterno (Figura 17). L'allungamento è una sofisticata forma di trattamento che può comportare complicazioni supplementari come infezioni presso i siti di inserzione del fissatore esterno, frattura dell'osso rigenerato, e rigidità del dito.

Queste complicazioni devono essere discusse prima dell'intervento.

L'allungamento dell'avambraccio è laborioso e può comportare la necessità che i dispositivi utilizzati per tale fine rimangano in sede per lunghi periodi di tempo, talvolta fino a un anno.

In generale, i bambini con un accorciamento unilaterale dell'avambraccio tendono ad essere disturbati dall'asimmetria tra le braccia e la richiesta di allungamento supera, il più delle volte, quella dei bambini con accorciamen-



Figura 16 - Un bambino di 11 anni con deviazione radiale ricorrente dopo centralizzazione. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*



Figura 17 - Allungamento bilaterale dell'avambraccio con un fissatori esterni. *Per gentile concessione di Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.*

to bilaterale degli avambracci, dove è presente una simmetria tra le braccia. Infine, la fusione dell'articolazione tra il polso e l'ulna può essere considerata in alcuni casi per mantenere il polso rettilineo⁽²⁴⁾. Il risultato di questa fusione è un polso dritto e permanentemente rigido. È pertanto obbligatoria, prima di questa procedura, un'attenta valutazione dell'utilizzo e del movimento compensativo della mano. Una valutazione funzionale preoperatoria da parte di un terapista è un strumento molto prezioso. Misure scrupolose dovrebbero essere adottate per garantire che la fusione del polso non comporti la perdita della funzione.

Problemi emotivi

I genitori di bambini nati con anomalie degli arti sono estremamente preoccupati circa la possibilità che il loro bambino potrebbe essere deriso dai simili e subire osservazioni sarcastiche⁽²⁵⁾. Il medico deve riconoscere queste preoccupazioni e deve incoraggiare e sostenere i genitori. In aiuto dei bambini e delle loro famiglie è disponibile una vasta letteratura che tratta le anomalie degli arti dei bambini, ma i colloqui tra medici e genitori rimangono il pilastro per migliorarne la comprensione⁽²⁵⁾.

In età scolare le differenze fisiche tra bambini normali e bambini portatori di anomalie congenite degli arti possono, involontariamente, essere una fonte di domande e possibili prese in giro. Con la crescita, si sviluppano verso l'interno e verso l'esterno meccanismi di adattamento nel gestire la loro anomalie. I gruppi di sostegno, sia che siano online o veri e propri gruppi di incontro, hanno un valore inestimabile; Internet, in particolare i social networks, possono essere una preziosa fonte di sostegno per i bambini e le loro famiglie.

Il medico deve svolgere un ruolo attivo nel sistema di supporto del bambino favorendo discussioni aperte sulle anomalie degli arti e ponendo domande circa le interazioni del bambino con i suoi coetanei. Queste conversazioni sono spesso utili e rivelare sia al medico che alla famiglia le difficoltà che la pressione dei pari può determinare e che può richiedere una consulenza per promuovere lo sviluppo emotivo. I clinici che trattano anomalie congenite della mano hanno spesso personale con esperienza nel supportare le esigenze funzionali, emotive e psicologiche di bambini e genitori. Idealmente, tra il personale dello Staff dovranno essere compresi un terapeuta, un psicologa e un assistente sociale. Inoltre i bambini si giovano anche di attività di contatto tra gruppi simili, come i campi estivi per bambini con anomalie degli arti superiori.

Il passaggio dalla fanciullezza all'età adulta

Al raggiungimento dell'età adulta; la maggior parte dei bambini con AF ha completato tutto l'iter ambulatoriale necessario al trattamento della mano e, di regola, non sarà necessario un regolare follow-up con il loro chirurgo; tuttavia, si consiglia una valutazione occasionale per verificare la presenza di eventuali problematiche che possono presentarsi. Purtroppo, molte strutture pediatriche

non trattano adulti. Pertanto, i pazienti devono chiedere al loro chirurgo pediatrico della mano di indicare un medico capace di prendersi cura delle anomalie congenite delle mani e degli arti superiori degli adulti.

Commissione del Capitolo

*Roger Cornwall, MD, Scott H. Kozin, MD **, e *Ann Van Heest, MD*

* Presidente Comitato

Bibliografia

1. Alter BP, Rosenberg PS (2013): VACTERL-H association and Fanconi anemia. *Mol Syndromol*, 4: 87-93.
2. Lister G (1985): Reconstruction of the hypoplastic thumb. *Clin Ortho Rel Res*, 195: 52-65.
3. Kozin SH, Weiss AA, Weber JB, Betz RR, Clancy M, Steel H (1992): Index finger pollicization for congenital aplasia or hypoplasia of the thumb. *J Hand Surg*, 17A: 880-884.
4. Manske PR, McCarroll HR Jr, James MA (1995): Type III-A hypoplastic thumb. *J Hand Surg*, 20A: 246-253.
5. Graham TJ, Louis DS (1998): A comprehensive approach to surgical management of the type IIIA hypoplastic thumb. *J Hand Surg*, 23A: 3-13.
6. Clark DI, Chell J, Davis TR (1998): Pollicization of the index finger: A 27- year follow-up study. *J Bone Joint Surg*, 80B: 631-635.
7. Kozin SH (2012): Pollicization: The concept, technical details, and outcome. *Clin Ortho Surg*, 4: 18-35.
8. Cohen MS (1998): Thumb duplication. *Hand Clin*, 14: 17-27.
9. Wassel HD (1969): The results of surgery for polydactyly of the thumb. A review. *Clin Ortho Rel Res*, 125: 175-193.
10. Dobyns JH, Lipscomb PR, Cooney WP (1985): Management of thumb duplication. *Clin Ortho Rel Res*, 195: 26-44.
11. James MA, McCarroll HR, Manske PR (1999): The spectrum of radial longitudinal deficiency: a modified classification. *J Hand Surg*, 24A: 1145-1155.
12. Bayne LG, Klug MS (1987): Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies. *J Hand Surg*, 12: 169-179.
13. Heikel HV (1959): Aplasia and hypoplasia of the radius. Studies on 64 cases and on epiphyseal transplantation in rabbits with the imitated defect. *Acta Ortho Scand*, Suppl 39: 1-155.
14. Bora FW Jr, Osterman AL, Kaneda RR, Esterhai J (1981): Radial club-hand deformity. Long-term follow-up. *J Bone Joint Surg*, 63A: 741-745.
15. Damore E, Kozin SH, Thoder JJ, Porter S (2000): The recurrence of deformity after surgical centralization for radial clubhand. *J Hand Surg*, 25A: 745-751.
16. Goldfarb CA, Murtha YM, Gordon JE, Manske PR (2006): Soft-tissue distraction with a ring external fixator before centralization for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg*, 31:952-959.
17. Nanchahal J, Tonkin MA (1996): Pre-operative distraction lengthening for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg*, 21B:103-107.
18. Taghnia AH, Al-Sheikh AA, Upton J (2007): Preoperative soft-tissue distraction for radial longitudinal deficiency: an analysis of indications and outcomes. *Plast Reconstr Surg*, 120: 1305-1312.

19. Vilkki SK (1998): Distraction and microvascular epiphysis transfer for radial clubhand. *J Hand Surg*, 23B:445-452.
20. Goldfarb CA, Klepps SJ, Daily LA, Manske PR (2002): Functional outcome after centralization for radius dysplasia. *J Hand Surg*, 27A: 118-124.
21. Holtslag I, Wijk IV, Hartog H, van der Molen AM, van der Sluis C (2013): Long-term functional outcome of patients with longitudinal radial deficiency: cross-sectional evaluation of function, activity, and participation. *Disabil Rehab*, 35: 1401-1407.
22. Dana C, Aurégan JC, Salon A, Guéro S, Glorion C, Pannier S (2012): Recurrence of radial bowing after soft tissue distraction and subsequent radialization for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Am*, 37: 2082-2087.
23. Kotwal PP, Varshney MK, Soral A (2012): Comparison of surgical treatment and nonoperative management for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Eur*, 37: 161-169.
24. Pike JM, Manske PR, Steffen JA, Goldfarb CA (2010): Ulnocarpal epiphyseal arthrodesis for recurrent deformity after centralization for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Am*, 35A: 1755-1761.
25. Bradbury E (1998): Psychological issues for children and their parents. Buck-Gramcko D, ed. *Congenital Malformations of the Hand and Forearm*. London: Churchill Livingstone, pp. 48-56.

Le problematiche riguardanti le donne con Anemia di Fanconi: miglioramento della sopravvivenza e nuovi dilemmi

CAPITOLO

6

Introduzione

Anche se la diagnosi e il trattamento dell'AF rimangono impegnativi, i recenti progressi nella gestione dell'AF hanno permesso ai pazienti di vivere più a lungo rispetto al passato, con lo sviluppo di problemi di salute specifici quando raggiungono l'età riproduttiva. I problemi più comuni che le donne con AF devono affrontare durante la vita riproduttiva includono:

- Pubertà tardiva e insorgenza precoce della menopausa.
- Tumori, inclusi tumori ginecologici, cancro al seno o tumori secondari dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).
- Ridotta fertilità e ridotto periodo riproduttivo.
- Eccessivo sanguinamento mestruale.

Il team di clinici per la presa in carico delle donne con AF dovrebbe includere un ginecologo e, quando necessario, un **ginecologo** esperto in problematiche delle adolescenti, un **endocrinologo** esperto in medicina materno-fetale, un **ginecologo oncologo**. Questa équipe deve lavorare in stretta collaborazione con altri specialisti di AF con l'attenzione a fornire assistenza completa. Il coinvolgimento di diversi tipi di operatori sanitari nella cura di pazienti con FA comporta il rischio che le terapie prescritti da un medico potrebbe interagire negativamente con quelle prescritte da un altro sanitario. Pertanto, è essenziale che tutti i subspecialisti devono comunicare con un medico di riferimento, di solito identificato nell'ematologo/oncologo.

Menarca

Circa 9 donne sane su 10 hanno esperienza del loro primo ciclo mestruale, noto come menarca, circa 3 anni dopo lo sviluppo del bottone mammario, a partire dall'età di 11 anni e prima dei 16 anni. La maggior parte delle donne con AF raggiunge la pubertà in questo range di età, ma alcune possono non avere il menarca fino alla tarda adolescenza (15-17 anni) e, una volta iniziate le mestruazioni, possono avere periodi mestruali irregolari. Inoltre, molte donne con AF possono avere una menopausa precoce⁽¹⁾. Di conseguenza, le donne con AF hanno, spesso una vita riproduttiva più breve rispetto alla popolazione femminile generale.

Questa riduzione di fertilità può essere il risultato delle anomalie genetiche che sono alla base dell'AF, che spesso si associano ad ipogonadismo o può essere la conseguenza della malattia cronica, del basso peso corporeo, o dei trattamenti

per l'insufficienza midollare come il trapianto di cellule staminali. La terapia con androgeni, che spesso viene usata per migliorare la produzione di cellule del sangue in pazienti con AF, può sopprimere le mestruazioni, ritardare il menarca, o contribuire a periodi mestruali irregolari.

► È bene sapere

L'ipotiroidismo è una condizione causata da bassi livelli di ormone tiroideo. Questa condizione può contribuire ai problemi riproduttivi, incluso il ciclo irregolare e la difficoltà di rimanere incinta.

Come discusso nel capitolo 7, molte donne con AF presentano altri disturbi endocrini, compreso l'ipotiroidismo e la disfunzione ipotalamica.

L'ipotiroidismo, se non riconosciuto e non trattato, può contribuire a periodi di ciclo irregolari e di infertilità. L'ipogonadismo ipotalamico si associa a pubertà ritardata, amenorrea (assenza di mestruazioni), e infertilità⁽³⁾.

Si definisce ritardo puberale nella donna il mancato sviluppo di bottone mammario all'età compresa tra i 13 o 14 anni in pazienti che hanno un basso peso corporeo^(4,5). Anche se il ritardo puberale in pazienti con AF può essere il risultato di un basso indice di massa corporea, della cronicità della malattia, o seguire il trapianto di cellule staminali ematopoietiche eseguito durante l'infanzia, le pazienti che iniziano nella vita il loro periodo di sviluppo puberale in ritardo rispetto ai loro coetanei sani (3 anni dopo lo sviluppo del bottone mammario o all'età di 16 anni) devono essere valutate per disfunzione ipotalamica⁽³⁻⁵⁾. Tali pazienti possono richiedere un trattamento ormonale per ottimizzare la crescita o contribuire a sviluppare caratteristiche sessuali secondarie.

La sessualità e la contraccezione

È più importante ricordare che c'è il paziente con FA e non solo la malattia. In questa prospettiva, il counseling riguardo la contraccezione deve essere considerato parte centrale dell'assistenza ginecologica per le pazienti sessualmente attive che non desiderano gravidanze. Le donne in età riproduttiva dovrebbero essere istruite riguardo la pratica del sesso sicuro e lo screening per le infezioni sessualmente trasmesse (STIs)⁽⁶⁾. Tutte le pazienti con AF dovrebbero essere incoraggiate a sottoporsi a vaccinazione contro il papillomavirus umano (HPV), virus che può causare verruche genitali, cancro cervicale e altri tipi di tumori maligni.

Vaccinazione HPV

Due vaccini HPV, Gardasil® e Cervarix®, sono disponibili e approvati per essere utilizzati nelle donne di età compresa tra 9-26 anni. Questi vaccini sono stati recentemente approvati anche per i maschi della stessa fascia di età⁽⁷⁾. Il Gardasil®,

approvato nel 2006, è efficace contro i tipi di HPV 6 e 11, che sono associati con il 90% dei casi di condilomi genitali e i tipi 16 e 18, che sono coinvolti in circa il 70% dei casi di cancro cervicale. Gardasil® ha dimostrato di essere efficace per prevenire il cancro della cervice uterina⁽⁸⁾. Il Cervarix® è efficace contro i due più comuni tipi di HPV che causano il cancro- tipi 16 e 18- ma non protegge contro i condilomi genitali⁽⁹⁾. Considerato che le donne con AF hanno un aumentato rischio di tumori a cellule squamose del tratto genitale inferiore, è ragionevole considerare la vaccinazione HPV dopo i 9 anni di età, anche se non è chiaro se la vaccinazione in giovane età come in tal caso protegga contro i carcinomi a cellule squamose che si possono sviluppare in età giovane-adulta. Sono consigliate 3 dosi del vaccino: la seconda dose è somministrata 2 mesi dopo la prima e la terza dose è somministrata 6 mesi dopo la prima. L'efficacia a lungo termine della vaccinazione HPV è sconosciuta, ma gli studi hanno dimostrato che Gardasil® rimane efficace per un periodo di almeno 5 anni e Cervarix® per un periodo di almeno 6,4 anni⁽⁹⁾. Ad oggi non è noto se i pazienti, compresi quelli con l'AF, che ricevono i vaccini necessitano di successivi richiami. Sebbene i vaccini HPV non curano le malattie causate dall'HPV, possono impedire l'acquisizione di ulteriori tipi di HPV. Poiché i vaccini HPV non impediscono tutti i tumori delle basse vie genitali, le donne vaccinate devono essere sottoposte comunque a regolare screening ginecologico.

► È bene sapere

Il papilloma virus umano (HPV) è la più comune infezione trasmessa sessualmente.

Ci sono più di 100 tipi diversi di HPV. Questi virus possono causare condilomi genitali, il cancro della cervice e molti altri tipi di tumori maligni.

I vaccini contro l'HPV possono prevenire alcuni dei tumori causati da questi virus.

Screening e trattamento

Tumori ginecologici

Un alto tasso di carcinoma a cellule squamose del tratto genitale inferiore, inclusi il carcinoma della cervice, vaginale, vulvare e anale è stato riportato nelle donne con AF.

In particolare le pazienti che hanno subito un HSCT (soprattutto quelle che hanno sviluppato graft-versus-host disease) hanno un rischio più elevato di carcinoma a cellule squamose, rispetto alle pazienti che non hanno subito il trapianto⁽¹⁰⁾. In media, le donne con AF tendono a sviluppare il cancro cervicale e il cancro della vulva alle età di 25 e 27 anni, rispettivamente, mentre le donne nella popolazione generale tendono a sviluppare il cancro del collo dell'utero a 47 anni e il cancro della vulva all'età di 72 anni⁽¹¹⁻¹³⁾.

In altre parole, sebbene il rischio assoluto di un cancro è molto basso in tutte le donne giovani, le giovani donne con AF possono avere rischio di cancro vulvare diverse migliaia di volte più elevato e un rischio di cancro cervicale di almeno 100 volte maggiore rispetto alle giovani donne nella popolazione generale⁽¹¹⁻¹³⁾. Infatti, il test per l'AF dovrebbe essere preso in considerazione in ogni paziente a cui è stato diagnosticato il cancro del collo dell'utero prima dei 30 anni o cancro vulvare prima di 40 anni.

Non è chiaro se i tassi elevati di tumori a cellule squamose della tratta genitale in donne con AF sono HPV-correlate. Uno studio recente ha mostrato che l'84% dei pazienti con AF che avevano tumori a cellule squamose della testa e del collo erano stati infettati con HPV⁽¹⁴⁾. Al contrario, un altro studio ha rivelato che l'HPV era presente solo nel 10% dei pazienti con AF che hanno sviluppato tumori ano-genitali e in nessuno dei pazienti con AF con tumori della testa e del collo⁽¹⁵⁾. Analogamente, uno studio pubblicato nel 2013 ha registrato bassi tassi di infezione da HPV nei pazienti con AF che avevano tumori genitali o del distretto testa/collo⁽¹⁶⁾.

Queste differenze nella prevalenza di HPV nei carcinomi a cellule squamose da pazienti con AF sono dovute a molti fattori, tra cui le differenze nel modo in cui il test di laboratorio è stata eseguita, la quantità di virus nei pazienti studiati, le differenze geografiche nella prevalenza dell'infezione da HPV, le differenze nel modo di sviluppo del carcinoma a cellule squamose tra i pazienti con AF.

La diagnosi precoce delle lesioni precancerose nei pazienti con AF è indispensabile per massimizzare la sopravvivenza. È in corso un dibattito per quanto riguarda il protocollo di screening delle neoplasie ginecologiche per le donne con AF. Mentre è importante essere vigili, è altrettanto importante non sovraccaricare le pazienti sottponendole a test extra, non causare ansia per l'attesa dei risultati e non utilizzare procedure potenzialmente inutili. Con queste intenzioni, ma riconoscendo l'alto rischio di sviluppo precoce di un cancro vulvare e ritardo puberale, le donne con AF dovrebbero iniziare a ricevere cure ginecologiche in età più giovane rispetto a quanto tipicamente raccomandato per le donne nella popolazione generale. Le donne con AF dovrebbero iniziare ad avere ispezioni visive dei genitali esterni all'età di 13 anni. Le donne sessualmente attive con AF dovrebbero essere sottoposte regolarmente ad esami ginecologici completi, compresi il Pap test e un'attenta ispezione di cervice, vagina e vulva. Le pazienti sessualmente inattive i pazienti dovrebbero iniziare uno screening ginecologico completo di esami all'età di 18 anni, 3 anni prima rispetto a quanto raccomandato per le donne sane⁽¹⁷⁾.

La colposcopia dovrebbe essere eseguita quando, al controllo visivo, sono visibili aree anomale o se un test citologico cervicale risulta anormale. Le lesioni identificate durante l'esame colposcopico o un esame ginecologico di routine dovrebbero essere sottoposte a biopsia. Ogni donna con AF cui viene diagnosticata una displasia – una condizione precancerosa che aumenta il rischio di sviluppare il cancro – dovrebbe essere sottoposta ad esami ginecologici con biopsia di

ogni lesione identificata ogni 4-6 mesi. Il test dell HPV può essere effettuato nello stesso momento del Pap test, anche se è importante notare che l'assenza di tipi di HPC ad alto rischio in pazienti con AF non significa che questo intervallo di screening deve essere allungato. Le pazienti con displasia genitale possono anche avere bisogno di essere sottoposte a citologia anale e/o anoscopia per identificare i carcinomi anali, che per ora sono stati riportati solo in donne che avevano anche neoplasie del tratto genitale. Inoltre, le donne con AF dovrebbero essere incoraggiate a ricevere la vaccinazione HPV e possono beneficiare anche del counseling sui rischi legati alle infezioni sessualmente trasmissibili.

► È bene sapere

Il Pap test (test citologia cervicale) viene utilizzato per rilevare il cancro del collo dell'utero e le lesioni pre-neoplastiche. Durante il test, le cellule prelevate dalla cervice vengono esaminate al microscopio per identificare anomalie.

Durante la **colposcopia**, il medico utilizza un dispositivo di ingrandimento chiamato colposcopio per esaminare la vulva, la vagina e la cervice. La procedura consente al medico di trovare tessuti anomali che possono essere non visibili a occhio nudo.

Durante una **biopsia**, il medico rimuove un piccolo pezzo di tessuto, che viene poi esaminato al microscopio per determinare se è presente una displasia (lesione pre-cancerosa) o un tumore.

La **citologia anale** (a volte denominata Pap test anale) è un test di screening utilizzato per rilevare i tumori e le lesioni precancerose del canale anale. Durante il test, le cellule vengono prelevate dall'ano ed esaminate al microscopio per verificare, in esse, la presenza di anomalie.

Durante l'**anoscopia**, il medico utilizza uno strumento tubolare detto anoscopio per cercare anomalie nell'ano e nel retto.

Il trattamento ottimale per i condilomi e le displasie genitali è l'asportazione chirurgica o l'ablazione. Le lesioni vulvare possono essere trattati con farmaci immunomodulatori, quali Aldara, 5-fluorouracile (5-FU), o interferone alfa^(18,19). La zona genitale deve essere controllata periodicamente durante trattamento con immunomodulatori per determinare l'efficacia del trattamento ed individuare eventuali effetti collaterali. Le pazienti con AF che hanno displasia vulvare estesa possono beneficiare di una combinazione di trattamento chirurgico e medico come riportato per altri tipi dipazienti⁽²⁰⁾. I pazienti con altri tipi di immunodeficienze rispondono agli immunomodulatori entro poche settimane. È possibile che le donne con AF possano beneficiare del trattamento immune-modulatore a più lungo termine a causa del rischio di patologia displasica ricorrente o refrattaria. Le pazienti a cui è stato diagnosticato un tumore del tratto genitale devono essere affidati immediatamente ad un ginecologo oncologo.

La chirurgia rimane il trattamento fondamentale per i tumori ginecologici in pazienti con AF. Queste pazienti tollerano poco la chemioterapia e le radiazioni a causa delle anomalie genetiche alla base dell'AF, che compromettono la capacità delle cellule di riparare il DNA danneggiato da queste terapie⁽²¹⁾. Pertanto, prima di somministrare la chemioterapia o eseguire radioterapia alla paziente con AF si dovrebbe consultato un ematologo.

Cancro al seno

Uno dei geni implicati nell'AF, *FANCI*, è il ben noto gene di predisposizione del cancro al seno, *BRCA2* e pertanto le pazienti con AF possono essere ad aumentato rischio di cancro al seno, anche se sono stati segnalati pochi casi di questo tipo⁽²²⁾.

Le mutazioni di *BRCA2* possono aumentare anche il rischio di cancro ovarico, ma non vi è alcuna evidenza del fatto che questo rischio è maggiore nei pazienti con AF, forse a causa di una durata di vita più corta in queste pazienti.

Lo screening per il cancro al seno in pazienti con mutazioni *BRCA2* inizia generalmente tra i 25-30 anni di età. Lo screening viene in genere eseguito due volte all'anno, e spesso comprende l'esame clinico del seno e la mammografia alternati alla Risonanza Magnetica⁽²³⁾. In alcuni casi, sia la mammografia che la risonanza magnetica sono eseguite allo stesso momento, ogni anno o ogni sei mesi. Gli ultrasuoni sono spesso usati in congiunzione con la mammografia. Queste linee guida di screening possono essere estrapolati per pazienti con AF, a prescindere dalla loro specifica mutazione genica, perché mutazioni in *BRCA2* o in altri geni che sono alla base dell'AF alterano la stessa via di riparazione del DNA nelle cellule. Le donne con un elevato rischio di cancro al seno dovrebbe iniziare regolare sorveglianza con un esame clinico del seno e essere istruite circa il metodo dell'autopalpazione del seno a partire dai 20 anni di età. La mammografia può essere presa in considerazione all'età di 25 anni circa. La presenza di noduli palpabili della mammella deve essere valutata immediatamente.

Non è chiaro se allo screening mammografico si applicano raccomandazioni particolari per le pazienti con AF, in quanto hanno un'elevata sensibilità alle radiazioni dovuta al loro difetto genetico della riparazione del DNA. I rischi a lungo termine dell'esposizione alle radiazioni devono però essere valutati rispetto ai benefici della diagnosi precoce⁽²⁴⁾.

La risonanza magnetica (RM) è molto sensibile per rilevare i tumori della mammella che possono essere non evidenziati con altre tecniche di screening. Tuttavia, la RM non riesce a classificare con sicurezza i tumori benigni o maligni e presenta un elevato tasso di falsi positivi; pertanto, perciò questa tecnica è solitamente utilizzata in combinazione con la mammografia⁽²³⁾. Uno studio che ha valutato l'uso della RM per lo screening del cancro della mammella ha rilevato che nelle donne in premenopausa l'aumento del segnale di fondo, indipendentemente dalle modificazioni nell'ambito del ciclo mestruale, comportava un'elevata percentuale di falsi-positivi nella diagnosi di cancro; tuttavia, i criteri diagnostici per le lesioni

sospette sono rimasti gli stessi, indipendentemente dall'incremento di falsi positivi⁽²⁵⁾. La RM sembra essere più sensibile per rilevare tumori nelle pazienti che sono in menopausa, in quanto il tessuto mammario diventa meno denso⁽²⁶⁾. In futuro, la RM può essere preferita alla mammografia in post-menopausa nelle pazienti con AF in modo da ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni⁽²⁷⁾; tuttavia, questo non è stato ancora studiato in questa popolazione di malate.

Durata del periodo riproduttivo, fertilità e gravidanza

Le donne con AF possono essere in grado di avere figli, ma spesso è presente una riduzione della fertilità e una ridotta vita riproduttiva per il ritardato menarca e/o per la menopausa precoce. Sono molto poche le pazienti con AF che presentano una gravidanza dopo i 30 anni d'età; la maggior parte raggiunge il loro massimo potenziale fertile intorno ai 20 anni.

Fra i fattori che influiscono sulla fertilità e la salute riproduttiva delle donne con AF sono inclusi:

- Menopausa precoce.
- Periodi mestrali irregolari (oligomenorrea).
- Assenza di mestruazioni (amenorrea).
- Un eccessivo sanguinamento mestruale (menorragia) in donne con piastrine basse (trombocitopenia) e anovulazione (assenza di ovulazione).
- Chemioterapia e radioterapia prima di trapianto di cellule staminali.

La maggior parte delle informazioni circa la fertilità in donne con AF è riportata in case report, che suggeriscono che queste donne hanno un basso tasso di gravidanza, compresa tra il 15% tra le donne in terapia con androgeni e il 29% tra le donne che non assumono gli androgeni⁽²⁸⁾. Le donne che concepiscono durante il trattamento con androgeni devono interrompere immediatamente la terapia per ridurre al minimo il rischio di mascolinizzazione di un feto di sesso femminile.

Uno studio di un periodo di 30 anni su 285 donne con AF sottoposte a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è emerso che solo 10 donne avevano concepito e successivamente partorito neonati e tutte erano sotto i 26 anni⁽²⁹⁾. Di queste 10 donne, 4 avevano 2 bambini ciascuno e 5 avevano mostrato segni di insufficienza gonadica prima della gravidanza, anche se 2 avevano recuperato spontaneamente. Tutte le gravidanze incluse nello studio si sono verificate dopo 4-17 anni dal trapianto di cellule staminali (HSCT)⁽²⁹⁾.

Fattori di rischio durante la gravidanza e il parto

Quando una donna con AF rimane incinta, la gravidanza non costituisce un pericolo di vita ma è importante avere un approccio multidisciplinare alla gravidanza. Pertanto, uno specialista in medicina materno-fetale dovrebbe lavorare a stretto contatto con l'ematologo che segue il paziente.

► È bene sapere

Pre-eclampsia si verifica quando una donna, durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza, sviluppa una ipertensione arteriosa e presenta proteine nelle urine. Se non trattata, la pre-eclampsia può portare a una condizione di pericolo di vita chiamata eclampsia.

L'eclampsia, è una grave patologia della gravidanza, potenzialmente letale, che può presentarsi prima, durante o dopo il parto con convulsioni e possibilità di coma.

Uno studio ha rilevato che, in più della metà delle donne con AF, il numero delle cellule ematiche risulta diminuito durante la gravidanza. Questo si associava in particolare al riscontro di trombocitopenia e necessità di trasfusioni, ma non con aumentato rischio di morte⁽²⁸⁾. In aggiunta, rispetto alle donne nella popolazione generale, le donne con AF in stato di gravidanza avevano un più alto tasso di complicanze, come pre-eclampsia, eclampsia, e aborti spontanei⁽²⁸⁾. Questo studio ha anche riportato che nelle donne con AF era più alto il numero dei tagli cesari rispetto alle loro coetanee sane, cosa attribuita alla bassa statura e al più piccolo diametro pelvico delle donne con AF e a un più alto tasso di mancata progressione del feto durante il travaglio.

La fertilità e trattamento del cancro

I recenti progressi nel trattamento dei tumori hanno aumentato la durata di vita dei pazienti affetti da cancro. Purtroppo, i trattamenti del cancro spesso comportano una riduzione della fertilità. Nel febbraio 2013, il Comitato Etico della Società Americana di medicina riproduttiva ha emanato direttive per la preservazione della fertilità e la riproduzione in pazienti affetti da cancro⁽³⁰⁾. *Il più importante messaggio di queste linee guida è che i medici devono informare i pazienti che sono sottoposti a terapie potenzialmente tossiche per le gonadi circa le opzioni per preservare la fertilità prima dell'inizio del trattamento.*

La crioconservazione (congelamento) sia degli embrioni che degli ovociti ha un ottimo tasso di successo e può essere presa in considerazione ogni volta che è clinicamente disponibile e non compromette un trattamento tempestivo del cancro o altre condizioni. Tuttavia, per il medico, lo stato di salute del paziente rimane il problema limitante. Alcune strategie di conservazione della fertilità possono richiedere ad una donna di rinviare il trattamento del cancro per un mese o più, mentre è sottoposta al trattamento per la fertilità. Alcuni endocrinologi esperti in riproduzione stanno tentando di recuperare gli ovociti mentre la paziente è nella fase luteale del ciclo mestruale, cosa che consente di avere due opportunità di recupero dell'ovocita in un determinato mese, piuttosto che una sola possibilità. Questo approccio non è effettuato da molti medici e garantisce meno possibilità di successo rispetto ai tradizionali metodi di recupero degli ovociti. L'efficacia della crioconservazione degli embrioni e ovociti di persone con AF è sconosciuto. Altre opzioni realistiche per ottenere la maternità devono essere discusse con le pazienti,

comprese la donazione di ovociti, l'adozione e la surrogazione. Diverse opzioni sperimentali promettono molto, anche la crioconservazione del tessuto ovarico e l'uso del leuprolide acetato, che può proteggere le ovaie dagli effetti gonotossici delle radiazioni e della chemioterapia. Tuttavia, i metodi di conservazione della fertilità già in uso e la cui efficacia è provata sono preferiti alle opzioni sperimentali.

La menopausa

In media, negli Stati Uniti, le donne vanno incontro a menopausa fisiologicamente intorno ai 51 anni circa (Tabelle 1-4). Al contrario, la maggior parte delle

Tabella 1 - Farmaci per la gestione di vampe di calore

Agente	Tipo di farmaco	Dose	Commenti
Terapia ormonale sostitutiva tradizionale (HRT) ⁽³¹⁾	Ormone (estrogeno è una componente chiave)	Più opzioni di somministrazione orale e transdermica (cerotto) sono disponibili	Generalmente controindicato per le pazienti sopravvissute ad un cancro al seno Terapia combinata raccomandata per le pazienti che hanno un utero Possibile sanguinamento uterino con la cessazione della terapia
La fluoxetina ⁽⁴¹⁾	Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI)	20 mg al giorno per os	Significativo miglioramento della frequenza e intensità delle vampe di calore
Paroxetina ⁽⁴¹⁾	SSRI	10-20 mg al giorno per os	67% di riduzione del numero di vampe di calore Riduzione del 75% dell'intensità delle vampe di calore
Megestrolo acetato ^(42, 43)	Ormone (progestinico)	20 - 40 mg al giorno	Miglioramento di vampe di calore in fino al 70% delle donne Possibile sanguinamento uterino con la cessazione della terapia Può provocare gonfiore Stimola l'appetito
Clonidina cloridrato ⁽⁴⁴⁾	Farmaco antipertensivo	0,1 mg due volte al giorno per os, 0,1 mg/settimana in cerotto transdermico	Riduzione dal 10 al 20% delle vampe di calore Gli effetti collaterali comprendono letargia, irritabilità, ipotensione e vomito
Venlafaxina ^(45, 46)	SSRI	25-75 mg al giorno	Miglioramento di vampe di calore Effetti collaterali quali bocca secca, anorexia e nausea sono più comuni a dosi di 75 mg al giorno
Gabapentin ⁽⁴⁷⁾	Anticonvulsivante	300 Mg 3 volte al giorno per os	

Tabella 2 - Farmaci per la gestione della secchezza vaginale

Agente	Tipo di farmaco	Dose	Commenti
HRT ⁽⁴⁸⁾	Ormone (disponibili creme vaginali a base di estrogeni)	1/2 - 1 applicatore, inserita nella vagina al momento di coricarsi per 10 giorni; successivamente due volte a settimana, come mantenimento	L'applicazione può creare difficoltà Assorbita nella circolazione generale Migliora sintomi vaginali
Estradiolo anello vaginale ⁽⁴⁹⁾	Ormone (estrogeni)	1 anello, inserito nella vagina ogni 3 mesi	Assorbito in misura minima nella circolazione generale (7,5 Mcg/ 24 h) Migliora sintomi vaginali
Estradiolo compresse ^(48,50,51)	Ormone (estrogeni)	10 microgrammi compresse 1 compressa inserita nella vagina al momento di coricarsi per 14 giorni; successivamente due volte a settimana, come mantenimento	Minimo assorbimento nella circolazione generale Migliora sintomi vaginali

donne con AF presenta un'insufficienza ovarica e va incontro a menopausa intorno ai 30 anni. Se si definisce menopausa precoce quella che si verifica prima dei 40 anni, la maggior parte delle donne con AF ha una menopausa precoce. I sintomi e i rischi per la salute associati alla menopausa, quali osteoporosi, malattie cardiovascolari, vampate di calore e secchezza vaginale, devono essere gestiti in pazienti con AF per massimizzare il loro stato di salute. La Terapia Ormonale rimane il trattamento più efficace per i sintomi della menopausa. I risultati di uno studio in corso sulle questioni che riguardano la salute nelle donne in post-menopausa, suggeriscono che la terapia ormonale può proteggere contro la perdita di massa ossea, ma è associata ad un lieve incremento del rischio di cancro al seno e ad un aumento del rischio di attacco di cuore, ictus e malattia tromboembolica⁽³¹⁾. Tuttavia, le donne che hanno una menopausa precoce e non sono sottoposte a terapie ormonali tendono ad avere più alti tassi di malattia e una percentuale maggiore di morte rispetto a coloro che assumono ormoni⁽³²⁾. Pertanto, la terapia ormonale dovrebbe essere raccomandata per le giovani donne con AF con menopausa precoce.

Tabella 3 - Terapia comportamentale per la gestione di vampate di calore

Agente	Tipo di farmaco	Dose	Commenti
Respirazione lenta, profonda, diaframmatica ⁽⁵²⁾		6-8 respiri lenti e profondi al minuto, per 15 minuti almeno due volte al giorno Può essere fatto al comparire della vampata	40-50% di riduzione a vampate di calore (misurata oggettivamente)

Tabella 4 - Farmaci da banco che possono rappresentare opzioni per la gestione della secchezza vaginale e rapporti sessuali dolorosi ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾

Replens® Astroglide®	Balsicas®; gelatina K-Y® Vitamina E (capsule e supposte)	Hyalo GYN® Bodyglide®
-------------------------	---	--------------------------

La terapia ormonale sostitutiva può essere controindicata nei pazienti che presentano fattori di rischio per malattie cardiovascolari. Il rischio di malattie cardiovascolari nei pazienti con AF non è noto, ma la storia familiare di un singolo paziente può fornire alcuni indizi importanti.

Il profilo lipidico, la resistenza all'insulina (capitolo 7), la pressione arteriosa devono essere monitorati come parte della valutazione del rischio cardiovascolare. Particolare attenzione deve essere prestata agli effetti della terapia androgenica sui lipidi.

Le donne con AF possono avere una bassa densità ossea dovuta agli effetti collaterali dei trattamenti dell'insufficienza ovarica precoce. Tuttavia, un recente studio ha dimostrato che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti con AF hanno una densità minerale ossea normale quando i risultati sono corretti per la statura⁽³³⁾.

Gli individui con bassa densità ossea possono essere a rischio di fratture ossee, e possono sviluppare l'osteoporosi per ulteriore perdita di tessuto osseo. Ci sono molte opzioni di trattamento dell'osteoporosi, argomento discusso in dettaglio nel capitolo 7.

Due tipi di terapia ormonale sostitutiva possono essere somministrati a donne con AF fino al raggiungimento dei 50 anni di età: contraccettivi orali in pillole (gli OCP) o terapia ormonale post-menopausa (noto anche come terapia ormonale sostitutiva HRT), che consiste nell'uso di basse dosi di estrogeni coniugati e progesterone. Data la giovane età alla menopausa, le donne con AF possono maggiormente beneficiare dei contraccettivi orali rispetto alla terapia ormonale post-menopausa.

Da un punto di vista psicologico, le giovani donne con AF possono sentirsi più simili alle loro coetanee quando utilizzano contraccettivi orali. Inoltre, i contraccettivi orali proteggono contro il cancro ovarico nella popolazione generale così come in pazienti con mutazioni in BRCA1 e geni BRCA2, e possono avere lo stesso effetto protettivo nei pazienti con AF che hanno mutazioni nel gene BRCA2/FANCD1⁽³⁴⁾.

La menopausa può essere accompagnata da numerosi sintomi che possono compromettere la funzione sessuale della donna, quali vampate di calore, secchezza vaginale e dolore durante il rapporto sessuale, una condizione chiamata dispureunia. Esistono molte opzioni per gestire i sintomi della menopausa. È importante per i medici per affrontare questi aspetti della salute in menopausa, perché tali sintomi possono influire negativamente sulla qualità della vita di molte pazienti.

► È bene sapere

Trombocitopenia è una condizione causata da bassi livelli di piastrine. Le piastrine sono necessarie per la formazione del coagulo di sangue, e di conseguenza della crosta nel sito di lesione. Le persone con questa condizione sono soggette ad un livello eccessivo sanguinamento.

Gestione di un eccessivo sanguinamento mestruale prima e durante l'HSCT

Le donne con alterazioni ematologiche spesso hanno un eccessivo sanguinamento mestruale a seguito della trombocitopenia o di cicli anovulatori. Un eccessivo sanguinamento mestruale può causare anemia, la necessità di una trasfusione, e, nelle donne che hanno una bassa conta dei globuli bianchi, aumentare il rischio di infezione.

Idealmente, un piano per la gestione di un eccessivo sanguinamento mestruale deve essere definita e attuata prima di un trapianto di cellule staminali emopoietiche e che durante il periodo del trapianto. La soppressione del ciclo mestruale può richiedere circa 1 o 2 mesi, indipendentemente dalla soppressione del midollo osseo indotta dai farmaci immunosoppressivi prima dell'HSCT. Qualunque sia il loro momento di attuazione, le opzioni descritte di seguito hanno dimostrato di essere efficaci per il trattamento di un eccessivo sanguinamento mestruale sia prima che durante il periodo del trapianto, o in pazienti che non sono sottoposte a HSCT e che sono trombocitopeniche.

Opzioni per il trattamento dell'eccessivo sanguinamento mestruale

Le donne con AF e un eccessivo sanguinamento mestruale dovrebbero essere sottoposte a un esame emocromocitometrico completo. Una valutazione della tiroide può anche essere utile perché anche l'ipotiroidismo può causare un eccessivo sanguinamento mestruale.

Un'indagine con ultrasuoni (ecografia) può essere utile per escludere altre possibili cause di eccessivo sanguinamento mestruale, quali polipi o fibromi sottomucosi dell'utero. I trattamenti possono includere la chirurgia o l'utilizzo di farmaci, a seconda della gravità dell'emorragia e dello stato ematologico del paziente. I farmaci per il trattamento di un eccessivo sanguinamento mestruale nei pazienti con AF comprendono ormoni riproduttiva come gli estrogeni (sommministrati con o senza progesterone) e una classe di farmaci noti come ormoni agonisti dell'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH)⁽³⁵⁾. Il leuprolide acetato, è un tipo di agonista del GnRH che viene somministrato per iniezione intramuscolare e si è dimostrato efficace nell'indurre la menopausa nelle donne in previsione del trapianto di midollo osseo (BMT) o del trapianto di cellule sta-

minali dal sangue periferico (PBSCT) ⁽³⁶⁻³⁹⁾. Idealmente, i farmaci che sopprimono il sanguinamento mestruale devono essere iniziati da 1 a 2 mesi prima del trapianto, per aumentare la probabilità che le mestruazioni cessino al momento del trapianto. Tuttavia, molte pazienti sono in condizioni tali da non poter ritardare il trapianto per lungo tempo. In tali casi, alte dosi di contraccettivi orali (contenente 50 microgrammi o più di etinilestradiolo) sono un'alternativa efficace. Questi contraccettivi possono evitare complicazioni potenziali associate alle iniezioni intramuscolari in pazienti che sono soggetti a un eccessivo sanguinamento in altre parti del corpo a causa dei bassi livelli di piastrine ⁽³⁶⁾. Tuttavia, i contraccettivi orali potrebbe non essere un'opzione per i pazienti che hanno già subito un HSCT. Queste persone spesso non possono tollerare terapie orali (a causa di infiammazione del tratto gastrointestinale, nausea e vomito) e spesso presentano anomalie nel loro test di funzionalità epatica a causa di emolisi (distruzione di globuli rossi), gli effetti collaterali dei farmaci, o graft-versus- host disease.

In precedenza, alte dosi di contraccettivi orali sono stati utilizzati per la gestione di un sanguinamento mestruale lieve, moderato o importante.

Tuttavia, gli studi hanno dimostrato che piccole dosi di contraccettivi orali (contenente 35 microgrammi o meno di etinil estradiolo) possono essere efficaci come le alte dosi per la gestione di un eccessivo sanguinamento mestruale ma si può ridurre il rischio di atrofia endometriale (assottigliamento del rivestimento uterino), che viene associata al continuo o all'utilizzo di contraccettivi orali continuo e a lungo termine e che può essere eventualmente causa di un eccessivo sanguinamento ^(35,36).

Il regime di trattamento è stata convenzionalmente stabilito alla dose di 2 compresse al giorno per 5 giorni, seguiti da 1 compressa al giorno (senza pausa con placebo) fino a quando la paziente non è considerata abbastanza stabile per riprendere cicli mestrali o è considerata in menopausa ⁽⁴⁰⁾.

Un'analisi retrospettiva su 33 donne che avevano subito HSCT ed erano state indirizzate ai ginecologi per eccessivo sanguinamento mestruale durante il periodo del trapianto è emerso che la terapia ormonale ha eliminato i sintomi nel 97% delle donne, e che il 79% delle donne ha richiesto un solo regime di contraccettivo orale ⁽³⁶⁾.

Lo studio non ha rilevato differenze nei tassi di risposta tra le donne trattate con bassa dose di contraccettivi orali rispetto a dosi elevate, tra terapie monofasiche di contraccettivi orali rispetto a terapie multifasiche, o tra somministrazione di etinilestradiolo in forma di pillola odi cerotto transdermico. Alle pazienti che presentano un sanguinamento mestruale severo o non rispondono alle basse dosi di contraccettivi orali possono essere prescritte dosi elevate di contraccettivi orali o iniezioni di estrogeni coniugati (25 microgrammi ogni 6 ore per 24 ore). Queste pazienti devono poi continuare in qualche altra forma il trattamento ormonale, come basse dosi di contraccettivi orali o leuprolide, una volta che il loro eccesso sanguinamento si è arrestato.

Raccomandazioni per le donne con AF

- Gli esperti clinici raccomandano lo screening per neoplasie ginecologiche ogni 6-12 mesi. Le biopsie devono essere eseguite su qualsiasi lesione visibile, perché la displasia può rapidamente progredire verso il cancro.
- La valutazione ginecologica per ritardo puberale e lesioni genitali nelle donne con AF dovrebbe iniziare all'età di 13 anni. Un esame vulvovaginale approfondito ed il Pap test può essere iniziato quando le donne diventano sessualmente attive o all'età di 18 anni. Il pap-test anale e l'anoscopia possono essere presi in considerazione in quelle donne che hanno malattia vulvare.
- Come per la popolazione generale, è opportuno praticare la colposcopia in presenza di una citologia anomala o in presenza di lesioni sospette all'esame ginecologico.
- Le linee guida terapeutiche attuali per lo screening del cancro cervicale, che sono pubblicate dalla Società Americana di Colposcopia e Patologia Cervicale (ASCCP), in particolare per quanto riguarda il prolungamento dell'intervallo di tempo tra l'esecuzione di un test di screening e il successivo, non si applicano alle pazienti con AF.
- Per aiutare a prevenire infezione da HPV, le donne di età compresa tra 9-26 anni dovrebbero essere vaccinate con Gardasil® o Cervarix®.
- Le lesioni sospette degli organi genitali dovrebbero essere sottoposte a biopsia. Se viene rilevata displasia, la resezione chirurgica o l'ablazione sono i metodi di trattamento di scelta. La terapia medica con immunomodulatori o una combinazione di terapia medica e chirurgica può essere anche utilizzata, ma il paziente deve essere attentamente monitorato per giudicare l'efficacia del trattamento e gli effetti collaterali.
- Le pazienti a cui è stato diagnosticato un tumore del tratto genitale devono essere affidati, immediatamente, ad un oncologo ginecologo. Un consulto precoce può consentire una terapia chirurgia del cancro, così da evitare i rischi associati a chemioterapia o radioterapia nelle pazienti con AF.
- Le pazienti dovrebbero iniziare lo screening del cancro al seno in età più giovane rispetto a quello delle donne nella popolazione generale. Le raccomandazioni di screening per i pazienti con AF sono simili alle raccomandazioni per altre popolazioni ad alto rischio per il cancro al seno, come ad esempio gli individui con mutazioni di geni BRCA1 e/o FANCD1 e BRCA2, e coloro che hanno subito radioterapia "a mantellina" (un tipo di trattamento che comporta l'irradiazione di una vasta porzione della parte superiore del corpo).
- Le modalità dello screening del cancro della mammella includono la mammografia e la risonanza magnetica. Per informazioni dettagliate, consultare la discussione avvenuta già nel capitolo del Cancro al Seno.
- Le donne a cui è diagnosticato un cancro del collo dell'utero prima dei 30 anni e il cancro della vulva prima di 40 anni possono beneficiare di screening per AF.
- Le donne con FA che sviluppano insufficienza ovarica prematura a causa dell'AF o dopo HSCT possono beneficiare di terapia con contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva tradizionale fino ai 50 anni, e da quel momento le altre opzioni per la gestione dei sintomi della menopausa possono essere discussi con le pazienti sintomatiche.

Se le pazienti non possono essere gestite utilizzando farmaci per l'eccessivo sanguinamento mestruale, ulteriori opzioni di trattamento sono disponibili per i casi che si considera indicata la chirurgia:

- **Dilatazione e raschiamento (curettage)**, procedura in cui il medico dilata la cervice (il passaggio stretto tra la vagina e l'utero) e inserisce un strumento chiamato *curette*, che viene utilizzato per raschiare delicatamente alcuni strati dei tessuti di rivestimento dell'utero. Questo tessuto è noto come endometrio, ed è responsabile del ciclo mestruale.
- **L'ablazione endometriale**, procedura che distrugge in maniera definitiva l'endometrio. Questa procedura determina infertilità.
- **Isterectomia**, procedura in cui l'intero utero viene rimosso.

I pazienti in trattamento con leuprolide acetato per ridurre un eccessivo sanguinamento mestruale possono anche assumere contraccettivi orali per gestire i sintomi della menopausa e prevenire l'osteoporosi, che è associato all'esposizione a lungo termine (più di 6 mesi) a leuprolide acetato e ad altri agonisti GnRH⁽¹⁾.

Direzioni future di ricerca

Se la ricerca ha trasformato l'AF per una serie di scoperte notevoli negli ultimi anni, c'è ancora molto da lavorare. L'insufficienza ovarica prematura o menopausa precoce nelle donne con AF rimane ancora poco compresa e le donne nella loro età riproduttiva hanno bisogno di accedere a migliori metodi di conservazione della fertilità e dell'ovaio prima di sottoporsi a trapianto di cellule staminali. La ricerca per il futuro deve avere anche lo scopo di definire il rischio di cancro al seno, delineare i metodi ottimali per lo screening del cancro della mammella e quantificare la frequenza di gravidanze in donne con AF. Infine, sono necessari ulteriori studi per migliorare la diagnosi e il trattamento della displasia del tratto genitale prima del cancro.

Commissione del Capitolo

*Mercedes Castiel, MD**, *Rahel Ghebre, MD*, *Melissa Merideth, MD*, e *Pamela Stratton, MD*

* Presidente della Commissione

Bibliografia

1. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA (2007): Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrin Metab*, 92 (7): 2624-2631.
2. Koomen M, et al. (2002): Reduced fertility and hypersensitivity to mitomycin C characterize Fancg/Xrcc9 null mice. *Hum Mol Genet*, 11 (3): 273-281.
3. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C, Strucchi C, Jasonni VM (2006): Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Ann NY Acad Sci*, 1092: 103-113.
4. Hoffman B, Bradshaw KD (2003): Delayed puberty and amenorrhea. *Semin Reprod Med*, 21 (4): 353-362.

5. Fenichel P (2012): Delayed puberty. *Endocr Dev.*, 22: 138-159.
6. Anonymous (2006): ACOG Committee Opinion No. 357: Primary and preventive care: periodic assessments. *Obst Gyn.*, 108 (6): 1615-1622.
7. Broomall EM, Reynolds SM, Jacobson RM (2010): Epidemiology, clinical manifestations, and recent advances in vaccination against human papillomavirus. *Postgrad Med*, 122 (2): 121-129.
8. Mollers M, *et al.* (2013): Review: Current knowledge on the role of HPV antibodies after natural infection and vaccination: Implications for monitoring an HPV vaccination programme. *J Med Virol*, 85 (8): 1379-1385.
9. Harper DM (2009): Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines*, 8 (12): 1663-1679.
10. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005): Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*, 105 (1): 67-73.
11. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W (2008): Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica*, 93 (4): 511-517.
12. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003): Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*, 101 (3): 822-826.
13. Alter BP (2003): Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*, 97 (2): 425-440.
14. Kutler DI, *et al.* (2003): Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst*, 95 (22): 1718-1721.
15. van Zeeburg HJ, *et al.* (2008): Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst*, 100 (22): 1649-1653.
16. Alter BP, *et al.* (2013): Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: A search for human papillomavirus. *Int J Cancer*, 133 (6): 1513-1515.
17. Massad LS, *et al.* (2013): 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obst Gyn*, 121 (4): 829-846.
18. van Seters M, *et al.* (2008): Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *NEJM*, 358 (14): 1465-1473.
19. Viera MH, *et al.* (2010): Herpes simplex virus and human papillomavirus genital infections: new and investigational therapeutic options. *Int J Dermatol*, 49 (7): 733-749.
20. Sri T, Merideth MA, Pulanic TK, Childs R, Stratton P (2013): Human papillomavirus reactivation following treatment of genital graft-versus-host disease. *Transpl Infect Dis*.
21. Alter BP (2002): Radiosensitivity in Fanconi's anemia patients. *Radiother Oncol*, 62 (3): 345-347.
22. Offit K, *et al.* (2003): Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst*, 95 (20): 1548-1551.
23. Robson M, Offit K (2007): Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *NEJM*, 357 (2): 154-162.
24. Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. (2009): Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 101 (3): 205-209.
25. Baltzer PA, *et al.* (2009): Clinical MR-mammography: are computer-assisted methods superior to visual or manual measurements for curve type analysis? A systematic approach. *Acad Radiol*, 16 (9): 1070-1076.
26. King V, *et al.* (2012): Impact of menopausal status on background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue on breast MRI. *Eur Radiol*, 22 (12): 2641-2647.

27. Fakkert IE, *et al.* (2011): Breast cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers after risk reducing salpingo-oophorectomy. *Breast Cancer Res Tr.*, 129 (1): 157-164.
28. Alter BP, *et al.* (1991): Fanconi's anaemia and pregnancy. *Br J Haematol*, 77 (3): 410-418.
29. Nabhan SK, *et al.* (2010): Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients. *Haematol*, 95 (10): 1783-1787.
30. ASRM (2013): Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril*, 100 (5): 1224-31.
31. Rossouw JE, *et al.* (2002): Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288 (3): 321-333.
32. Parker WH, *et al.* (2013): Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gyn*, 121 (4): 709-716.
33. Rose SR, *et al.* (2011): Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia. *Ped Blood Cancer*, 57 (6): 1034-1038.
34. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. (2011): Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 11 (8): 1197-1207.
35. Milroy CL, Jones KP (2010): Gynecologic care in hematopoietic stem cell transplant patients: a review. *Obstetric and Gynecological Survey*, 65 (10): 668-679.
36. Amsterdam A, *et al.* (2004): Treatment of menorrhagia in women undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Mar Transplan*, 34 (4): 363-366.
37. Meirow D, *et al.* (2006): Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. *Cancer*, 107 (7): 1634-1641.
38. Levens ED, Scheinberg P, DeCherney AH (2007): Severe menorrhagia associated with thrombocytopenia. *Obstet Gyn*, 110 (4): 913-917.
39. Laufer MR, *et al.* (1997): Inducing amenorrhea during bone marrow transplantation. A pilot study of leuprolide acetate. *J Rep Med*, 42 (9): 537-541.
40. Bates JS, Buie LW, Woodis CB (2011): Management of menorrhagia associated with chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with hematologic malignancy. *Pharmacother*, 31 (11): 1092-1110.
41. Loprinzi CL, *et al.* (2002): Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20 (6): 1578-1583.
42. Loprinzi CL, Barton DL, Qin R. (2011): Nonestrogenic management of hot flashes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29 (29): 3842-3846.
43. Loprinzi CL, *et al.* (1994): Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *NEJM*, 331 (6): 347-352.
44. Clayden JR, Bell JW, Pollard P (1974): Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J*, 1 (5905): 409-412.
45. Loprinzi CL, *et al.* (2006): Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol*, 24 (9): 1409-1414.
46. Loprinzi CL, *et al.* (2000): Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 356 (9247): 2059-2063.
47. Guttuso T, Jr., Kurlan R, McDermott MP, Kieburtz K (2003): Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gyn*, 101 (2): 337-345.

48. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS (2000): 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* (New York, NY), 7 (3): 156-161.
49. Weisberg E, *et al.* (2005): Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 8 (1): 83-92.
50. Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M (2008): Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gyn*, 111 (1): 67-76.
51. Simon J, *et al.* (2008): Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra- low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gyn*, 112 (5): 1053-1060.
52. Sood R, *et al.* (2013): Paced breathing compared with usual breathing for hot flashes. *Menopause* (New York, NY), 20 (2): 179-184.
53. Panay N, Hamoda H, Arya R, Savvas M (2013): The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. *Menopause International*, 19 (2): 59-68.
54. Nachtigall LE (1994): Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril*, 61 (1): 178-180.
55. Chen J, *et al.* (2013): Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med*, 10 (6): 1575-1584.

Disordini endocrinologici

Introduzione

► È bene sapere

Il **sistema endocrino** produce ormoni che permettono al nostro organismo di promuovere il suo sviluppo e la sua funzione.

Questo sistema è costituito da ghiandole che si trovano nella testa, nel collo e nell'addome e rilasciano molti tipi differenti di ormoni nel circolo ematico.

Questi ormoni svolgono diverse funzioni nel nostro organismo, dalla regolazione dei livelli di zucchero nel sangue dopo i pasti alla determinazione dei cambiamenti fisici durante la pubertà.

L'Anemia di Fanconi ed il suo trattamento possono danneggiare il sistema endocrino. Circa 8 bambini ed adulti su 10 affetti da AF presentano almeno un'anomalia a carico del sistema endocrino⁽¹⁻⁹⁾.

Queste anomalie possono influenzare il corpo in diversi modi, ritardando per esempio la pubertà in un paziente, provocandone il diabete, la fragilità ossea, oppure impedendone la crescita staturale.

Un elenco completo dei problemi legati al sistema endocrino è illustrato di seguito:

- Bassa statura.
- Problemi di peso e nutrizione.
- Metabolismo anomalo del glucosio e dell'insulina (spesso contribuendo alla pre-diabete o diabete).
- Disfunzione tiroidea (ipotiroidismo).
- Insufficiente produzione di ormone della crescita (GH) o di altri ormoni pituitari.
- Ritardo puberale, disfunzione testicolare o ovarica (nota come ipogonadismo) ed infertilità.
- Bassa densità minerale ossea (che spesso può contribuire a osteoporosi o fragilità ossea).

Siccome le anomalie endocrine influenzano molti aspetti della crescita e dello sviluppo, il team dei professionisti clinici che prende in carico i disturbi endocrini dovrebbe includere anche un **endocrinologo** o un **endocrinologo pediatra**,

un dietologo, e per le donne un **ginecologo** o un **endocrinologo della riproduzione**.

Il team dedicato alle patologie del Sistema endocrino deve lavorare in stretta collaborazione con gli altri specialisti dell'Anemia di Fanconi per fornire un'assistenza completa.

L'altezza

Una delle caratteristiche comuni ai pazienti affetti da AF è la bassa statura. In più della metà (60%) dei bambini e degli adulti con AF la statura è inferiore alla media. In termini scientifici, questo significa che la media dei pazienti con AF ha due deviazioni standard (SD) o -2 SD , inferiore alla media della popolazione generale⁽⁷⁾ (Tabella 1). L'altezza media delle donne adulte con AF è circa 150 cm, mentre l'altezza media di un uomo adulto con AF è 161 Cm. Per i bambini affetti da AF considerati "bassi" (-2 Deviazione Standard al di sotto della media della popolazione generale, o $< -2\text{ SD}$), l'altezza variava da 7,8 a 2 SD in meno rispetto alla media dei loro coetanei sani (mediana circa $-3,4\text{ SD}$)^(1,2,7). Tuttavia, un certo numero di persone con AF ha un'altezza normale, e circa 1 paziente su 10 è più alto della media della popolazione generale⁽⁷⁾.

Nei pazienti affetti da AF la bassa statura può essere ricondotta ad una serie di fattori:

• *Anomalie endocrine*

Le persone con AF che hanno carenze ormonali tendono ad essere più basse della media delle persone con AF che hanno normali livelli ormonali, con una differenza media di -1 SD nei bambini e di $-1,7\text{ SD}$ negli adulti^(1,7).

L'altezza in età adulta può essere anche inferiore nei bambini non trattati per carenze di GH o ipotiroidismo. Tuttavia, è importante notare che i difetti endocrini non sono solo gli unici motivi di bassa statura.

Anche i pazienti con AF con livelli ormonali normali tendono ad essere più bassi della media della popolazione generale, con circa la metà di essi nell'intervallo di altezza normale. Viceversa, alcuni pazienti con AF sono molto più bassi nonostante abbiano livelli ormonali normali. Di conseguenza, una terapia ormonale sostitutiva non sempre determina una crescita normale.

Tabella 1 - Altezza media dei pazienti con AF, nei diversi centri di ricerca

	Numero di pazienti	Altezza media SD	Range di altezza SD
RNY ⁽¹⁾	54	-2,4	-6,3 a +0,8
NIH ⁽²⁾	45	-2,1	-7,8 a +0,8
CCHMC ⁽⁷⁾	120	-2,1	Da +1,8 a -5,4
Totale	219	-2,2	Da +1,8 a -7,8

Abbreviazioni: NY: New York. NIH: National Institutes of Health. CCHMC: Cincinnati Children's Hospital Medical Center. HtSD: altezza Z-score di deviazione standard le unità dalla media per età e sesso.

• ***Mutazioni genetiche***

Alcune mutazioni genetiche sono importanti predittori di bassa statura nei pazienti con AF, indipendentemente dai livelli ormonali. Per esempio, un sottogruppo di pazienti con la mutazione IVS4 A-T di FANCC ha un'altezza media di $-4,3$ SD; questi pazienti sono significativamente più bassi dei pazienti con altre mutazioni dell'AF⁽¹⁾. Al contrario, i pazienti nel gruppo di complementazione FA-A hanno altezze simili a quelli degli altri gruppi di complementazione nel suo complesso⁽⁷⁾.

• ***Le altezze dei genitori***

L'altezza è una caratteristica ereditaria e le altezze dei genitori possono essere utilizzate per prevedere le altezze dei loro figli da adulti.

Tuttavia, questa previsione può non essere utile nei pazienti con AF, poiché i bambini con AF sono più bassi della media nonostante i genitori abbiano altezze analoghe a quella della popolazione generale⁽⁷⁾.

Quindi, la previsione dell'altezza in base a quella dei genitori potrebbe non essere utile in pazienti con AF di bassa statura, poiché influenzata da altri fattori.

• ***Dimensioni alla nascita***

La media del peso alla nascita nei neonati con AF è al limite inferiore del range di normalità, di solito circa 1,8 SD inferiore alla media della popolazione generale. Circa la metà di tutti i bambini affetti da AF è considerata più piccola per età gestazionale (SGA) alla nascita, con lunghezza o peso circa 2 SD in meno rispetto alla media⁽⁷⁾.

Nella popolazione generale, circa il 90% dei bambini che sono considerati SGA alla nascita raggiunge un normale range di altezza.

Al contrario, solo un quarto circa dei bambini con AF che sono considerati SGA alla nascita⁽⁷⁾, raggiunge un'altezza normale.

In una serie di pazienti affetti da AF studiati al Cincinnati Children's Hospital Medical Center, l'altezza media dei bambini considerati SGA alla nascita era $-2,6$ SD, mentre l'altezza media dei bambini ritenuta appropriato per l'età gestazionale (AGA) alla nascita era $-2,0$ SD⁽⁷⁾.

• ***Cattiva nutrizione***

La bassa statura dei pazienti con AF è associata all'essere sottopeso⁽⁷⁾, ed una nutrizione non ottimale può inoltre aiutare a predisporre i bambini ad una mancata o stentata crescita.

• ***Il ruolo trapianto e dei farmaci***

Non è chiaro se l'essere sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) influenzi direttamente la crescita dei pazienti con AF. Tuttavia, i farmaci, come ad esempio gli androgeni ed i corticosteroidi, che sono usati per trattare i pazienti con AF, possono interferire con la crescita e la maturazione ossea, e compromettere così l'altezza da adulti.

Alcuni farmaci o l'irradiazione utilizzata per poter eseguire il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) possono influire sulla tiroide o sulla funzione gonadica, che a loro volta possono influire negativamente sulla crescita e l'altezza da adulti. Tutti questi fattori sono discussi in dettaglio nel capitolo seguente.

Inoltre, la radioterapia Total Body, addominale o l'irradiazione toracica utilizzati nella preparazione al trapianto HSCT possono direttamente influenzare la crescita del midollo spinale.

Valutazione della crescita

Screening regolari. Nei bambini affetti da AF la crescita dovrebbe essere attentamente seguita. È importante ottenere una accurata misura dell'altezza con l'utilizzo di uno stadiometro (il regolo con il dispositivo scorrevole su una parete e non la bilancia presente nella maggior parte degli studi medici) che andrebbe opportunamente riportata su una curva di crescita. I bambini con AF che sulla curva di crescita continuano a scendere verso i valori più bassi (con altezza ≤ -2 SD rispetto alla media della popolazione generale) o quelli con AF nei quali l'altezza scende invece gradualmente verso percentili inferiori sulla stessa curva, indice di un calo della velocità della crescita annuale, devono essere valutati da un endocrinologo pediatra.

La valutazione della funzionalità del sistema endocrino deve includere una valutazione completa degli ormoni della crescita e tiroidei, nonché dello stato puberale (Tabella 2). I motivi medici e nutrizionali di una scarsa crescita devono essere individuati nei bambini con la AF il più presto possibile.

Test mirati per i pazienti con crescita anormale. Determinare l'età ossea dei pazienti (EO) fa parte di una valutazione endocrinologica standard per la bassa statura e richiede l'esecuzione di una radiografia della mano sinistra e del polso. Può essere necessario rivalutare l'età ossea nei bambini più bassi ogni 1-2 anni. I risultati delle valutazioni dell'EO sono a volte utilizzati in algoritmi predittivi dell'altezza, nei quali se l'EO del paziente risulta più giovane dell'età che ha, l'algoritmo può suggerire che l'altezza da adulto sarà più favorevole, come se per il bambino ci fosse più "spazio per crescere". Questa previsione presuppone che il bambino continuerà a sviluppare una crescita sana, avrà un'alimentazione ottimale, una produzione ormonale normale ed uno sviluppo normale nel periodo della pubertà; tuttavia, queste ipotesi non sono necessariamente corrette nei pazienti affetti da AF. La terapia con androgeni può accelerare l'EO, mentre nell'ipotiroidismo, nel deficit di GH e nell'ipogonadismo, la terapia corticosteroidea può ritardare la crescita ossea. Pertanto, le stime dell'altezza da adulto basate sull'EO possono portare predizioni troppo ottimistiche sull'altezza dei pazienti affetti da AF. Le previsioni sull'altezza da adulti dovrebbe essere rivalutate dopo una diminuzione della velocità di crescita o dopo l'inizio della terapia ormonale e dopo HSCT⁽¹⁰⁾.

Tabella 2 - Raccomandazioni di screening endocrinologico per i pazienti con AF

	Esami annuali per tutti i pazienti	Analisi dettagliate per pazienti selezionati
Crescita	Altezza del paziente e peso riportate sulla curva della crescita	<p>Se il paziente presenta segni di scarsa crescita:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosare i livelli di IGF-1, IGFBP3 • Eseguire radiografia per valutare età ossea • Dosare i livelli di FT4/TSH <p>Se il paziente ha il sospetto di GHD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eseguire prove di stimolazione del GH ed una RMN della ghiandola pituitaria che provi il deficit di ormone ipofisario
Attività tiroidea	Altezza del paziente e peso riportate sulla curva della crescita Eseguire prelievo per TSH, FT4 la mattina presto	Nel sospetto di un ipotiroidismo centrale: determinare il rapporto fra TSH dosato alle ore 8 e TSH dosato al pomeriggio
Livelli di cortisolo		Eseguire test di stimolazione con basse dosi di ACTH se: presenza di qualsiasi altro difetto di produzione ormonale della ghiandola pituitaria o anomalie dell'ipofisi alla RM
Glucosio, insulina e metabolismo	Considerare glicemia a digiuno e dosaggio insulina; glicemia post-prandiale (a 2 ore) e dosaggio insulina Misurare HbA1c (dopo HSCT) Considerare il profilo lipidico a digiuno nei pazienti di età superiore a 10 anni	<p>Se il paziente è in sovrappeso/obeso/ha iperlipidemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eseguire un test OGTT alla seconda ora • Se il paziente in precedenza aveva OGTT anormale, ma non aveva diabete, ripetere OGTT annualmente
Pubertà e funzione gonadica	Eseguire valutazione dello stadio di sviluppo puberale dei peli pubici e mammelle (ragazze) o i testicoli (ragazzi) durante la visita Valutare storia mestruale ed evidenza clinica di ipogonadismo in pazienti in età post-puberale	<p>Se il paziente ha pubertà precoce/ritardata o sospetto ipogonadismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiografia età ossea • Dosare LH, FSH, estradiolo, o i livelli di testosterone
Densità Minerale Ossea	Valutare l'apporto con la dieta di calcio e vitamina D Dosare i livelli di 25OH-vitamina D	<p>Considerare DXA scan per valutare BMD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogni 5 anni a partire dai 14 anni di età • Prima HSCT e 1 anno dopo HSCT • Ripetere ogni 1 anno se il paziente ha una bassa BMD • Ripetere ogni 2 anni se il paziente ha ipogonadismo o insufficienza ovarica prematura.

Abbreviazioni: TSH: tireotropina. FT4: tiroxina. IGF-I: insulin-like growth factor. IGFBP3: IGF binding protein 3. GH: ormone della crescita. RM: risonanza magnetica. HSCT: trapianto di cellule staminali ematopoietiche. HgbA1c: emoglobina glicosilata. LH: ormone luteinizzante. FSH: ormone follicolo-stimolante. 25OH-vitamina D: 25-idrossi-vitamina D. DXA: dual X-ray absorptiometry. SD: deviazione standard (Z-score) dalla media. BMD: densità minerale ossea. ACTH: ormone adrenocorticotropo. OGTT: test di tolleranza al glucosio per via orale (2 ore).

Oltre al monitoraggio dell'età ossea del paziente, bisognerebbe valutare la secrezione del GH misurando indirettamente i livelli di insulin-like growth factor 1 (IGF-1) e l'IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). I livelli di queste due proteine potrebbero essere utilizzati per valutare pazienti con bassa statura o con disturbi di crescita. Una valutazione completa della non efficiente produzione di GH mediante il test di stimolazione e dello studio della ghiandola ipofisaria mediante RMN potrebbe essere effettuata in collaborazione con l'endocrinologo pediatra.

Raccomandazioni per la terapia

Il trattamento medico dei disturbi della crescita e della bassa statura richiede di identificare una causa sottostante. Una sana alimentazione è importante per mantenere una crescita ottimale e dovrebbero essere segnalati i cambiamenti nella dieta. In tal caso, se i cambiamenti nella dieta non sono sufficienti a motivare la scarsa crescita, potrebbe essere necessaria l'indicazione ad una terapia ormonale sostitutiva. La sostituzione delle carenze ormonali specifiche è discussa più avanti in questo capitolo.

Peso e nutrizione

► È bene sapere

L'indice di massa corporea (BMI) rivela che il peso del corpo è adeguato per una data altezza.

Significato dei valori medi negli adulti:

- Normale: BMI da 18,5 a 25
- Sovrappeso: BMI superiore a 25
- Obesità: BMI superiore a 30

Circa la metà dei bambini con AF nasce SGA⁽⁷⁾. In una serie di pazienti studiati al Cincinnati Children's Hospital Medical Center, i bambini con AF che erano considerati SGA non erano solo più bassi ma anche più magri dei bambini con parametri normali alla nascita. In particolare, la media dell'indice di massa corporea (BMI) era $-1,3$ SD nei neonati considerati SGA, rispetto ai $-0,5$ SD dei neonati considerati nella media⁽⁷⁾.

I BMIs dei bambini e degli adulti con AF sono generalmente simile ai soggetti non-AF della popolazione generale, con un BMI medio di $-0,2$ SD nei bambini e di $-0,95$ SD negli adulti. Tuttavia, circa da un quarto ad un terzo di tutti i pazienti con AF sono magri o sottopeso, mentre alcuni sono in sovrappeso^(2,7). La frequenza di bambini con AF in sovrappeso è simile a quella della popolazione generale, con una range tra 11% al 27% a seconda del gruppo di pazienti studiati^(2,7).

In alcuni casi, l'essere sottopeso può essere dovuto a problemi nutrizionali e gastroenterologici comuni ai pazienti con AF. Alcuni bambini possono avere

meno appetito del previsto; altri hanno difficoltà ad assorbire nutrienti dal cibo. Inoltre, problematiche cliniche come quelle che riguardano i pazienti con AF possono richiedere un apporto calorico maggiore. L'intolleranza al glucosio ed il deficit di insulina possono anche essere motivo di uno scarso aumento di peso.

L'eccesso di peso, d'altro canto, riflettere lo stile di vita e una predisposizione genetica all'obesità.

Valutazione dei pazienti sottopeso o sovrappeso

Bisognerebbe valutare il peso corporeo almeno una volta all'anno, oppure più frequentemente nel caso in cui ci sia la preoccupazione per un ritardo di crescita o di un eccessivo aumento di peso rispetto allo standard.

Se vi sono problemi legati al peso corporeo, un dietologo professionista dovrebbe valutare l'apporto nutrizionale del paziente. Inoltre, il medico referente del paziente deve valutare accuratamente le sue condizioni cliniche di base, le terapie concomitanti, le condizioni ormono-dipendenti e le comorbidità.

Raccomandazioni

Dovrebbe essere incoraggiata una dieta sana nella quale considerare una quantità sufficiente di calcio e di vitamina D direttamente ricavati dagli alimenti o in alternativa da supplementi alimentari.

Potrebbe essere necessario un consulto con un dietologo professionista.

Dovrebbero essere discusse le cause di eventuale sotto- o sovrappeso, incluso il trattamento dei disturbi endocrini.

Le comorbidità correlate all'obesità dovrebbero essere prevenute e trattate, come verrà discusso più avanti in questo stesso capitolo, nelle sezioni riguardanti il metabolismo anomalo del glucosio, le anomalie lipidiche e la sindrome metabolica.

Anomalo metabolismo di glucosio ed insulina

Valori elevati di glucosio/ritardata secrezione di insulina

Nei pazienti affetti da AF il diabete mellito si verifica più comunemente rispetto alla popolazione generale⁽¹¹⁾; inoltre, i pazienti con AF hanno un'incidenza relativamente elevata di aumento degli zuccheri nel sangue, noto anche come ridotta tolleranza al glucosio. Uno studio ha rilevato il diabete in circa l'8% dei pazienti con AF, mentre dal 27% al 68% di questi pazienti presentava una ridotta tolleranza al glucosio (Tabella 3)^(1,2,4,6,7).

Inoltre, nel 72% dei pazienti con AF hanno elevati livelli di insulina 1-2 ore dopo i pasti. È interessante notare come i livelli di insulina erano bassi a 10 e 45 minuti dopo il test con somministrazione di glucosio per bocca, suggerendo un'iniziale lenta secrezione di insulina, ma risultavano elevati 60 e 120 minuti dopo l'inizio del test^(6,4). Anche se i livelli elevati di insulina suggeriscono

Tabella 3 - Disturbi endocrini in bambini e

Centro di Ricerca	Peso medio del paziente	Attività tiroidea	Ormone della crescita
NY ⁽¹⁾	Dei 54 pazienti studiati, compresi alcuni adulti, il BMI medio era inferiore ($-1,3 \text{ SD} \pm 0,2$) rispetto alla media della popolazione generale	Di 53 pazienti, circa un terzo (36%) avevano una bassa attività tiroidea	Di 48 pazienti, quasi la metà (44%) avevano bassi livelli di GH
NIH ⁽²⁾	Quando 24 pazienti erano confrontati con la popolazione generale, circa 1 su 5 (21%) aveva un BMI maggiore dell' 85° percentile	Di 20 pazienti, 15 (20%) avevano bassi livelli di ormoni tiroidei	Dei 14 pazienti con sospetto GHD#, la metà (50%) avevano bassi livelli di GH Dei 24 pazienti con GHD o sospetto, la RM ha rivelato un difetto della linea mediana in quasi 1 paziente su 5 (17%)
CCHMC ^(3-5, 7, 9)	Un terzo dei pazienti (33%) studiato aveva BMIs inferiore alla media della popolazione generale ($< -1,8 \text{ SD}$). Molti meno i pazienti (11%) avevano BMIs superiore alla media della popolazione generale ($> \text{Da} +1,8 \text{ SD}$)	Di 70 pazienti, circa i due terzi (61%) avevano una bassa attività tiroidea	Di 32 pazienti, circa 1 su 10 (12%) avevano bassi livelli di GH Di 11 pazienti, in quasi la metà (45%) avevano ipofisi di dimensioni ridotte alla RM
U di M ^(6, 8)			

I diversi studi utilizzano diversi criteri biochimici.

Il sospetto GHD (deficit di GH) è definito da scarsa crescita, bassi livelli di IGF-1, e/o bassi livelli di IGFBP-3.

che una resistenza all'insulina può essere la causa del diabete nei pazienti con FA, questi risultati supportano anche la possibilità che le cellule che producono l'insulina – note come cellule beta – non funzionino correttamente in questi pazienti, il che potrebbe compromettere la prima fase di secrezione dell'insulina^(6, 4). Per questo non è certo che nell'AF il diabete sia tipicamente di tipo 1 piuttosto che di tipo 2.

Nei pazienti con AF la causa di un'alterata produzione di insulina nella sua prima fase di secrezione rimane sconosciuta, ma potrebbe essere causata da eventuali danni provocati da alcune specie reattive dell'ossigeno (ROS) sulle cellule beta che producono insulina, o in alternativa dal sovraccarico epatico di ferro nei pazienti politrasfusi.

adolescenti con la AF, per Centri di Ricerca

Glucosio e livelli di insulina	Comparsa della pubertà	Densità Minerale Ossea
Di 40 pazienti, il 20% aveva una ridotta tolleranza al glucosio, 5% aveva il diabete, e il 72% aveva livelli di insulina superiori alla norma	Non studiato	Non studiato
Di 24 pazienti, il 4% aveva il diabete, il 17% aveva resistenza all'insulina, e il 29% aveva dislipidemia (livelli anormali di colesterolo e trigliceridi)	Di 14 maschi, circa due terzi (64%) avevano testicoli piccoli. Di 17 femmine, più di 1 su 10 (12%) aveva menarca ritardato, iniziando il loro periodo fertile più tardi nella vita rispetto alle loro coetanee sane	Non studiato
Di 47 pazienti, il 68% aveva iperglicemia, o alti livelli di zucchero nel sangue Di 39 pazienti, il 34% aveva elevati livelli di insulina Di 24 pazienti, il 17% aveva dislipidemia (livelli elevati di colesterolo e trigliceridi)	Di 22 maschi, la maggior parte (86%) avevano gonadi piccole Di 7 femmine, il 14% aveva ritardato menarca, e il 13% aveva alti livelli di FSH	Dei 29 pazienti, solo il 3% aveva una bassa densità minerale ossea
Di 17 pazienti, il 6% aveva una alterata glicemia a digiuno, il 24% aveva un valore basso nella prima fase di rilascio di insulina, il 17% un valore aumentato nella prima fase rilascio di insulina e i iperinsulinemia a digiuno, l'8% aveva una ridotta tolleranza al glucosio		Dei 49 pazienti, circa la metà (52%) aveva una bassa densità minerale ossea dopo HSCT

Abbreviazioni: NY: New York Presbyterian Hospital-Cornell University Medical Center. NIH: National Institutes of Health. CCHMC: Cincinnati Children's Hospital Medical Center. U di M: Università del Minnesota. BMI SD: indice di massa corporea Z-score in unità di deviazioni standard dalla media per età e sesso. HSCT: trapianto di cellule staminaliematopoietiche.

► È bene sapere

I prodotti alimentari e le bevande che consumiamo sono scissi in zuccheri, come il **glucosio** che entra nel sangue ed è un importante combustibile per l'organismo.

I pazienti con un'**alterata tolleranza al glucosio** hanno problemi di controllo del metabolismo degli zuccheri introdotti con la loro dieta, ma non hanno ancora il diabete.

Una ridotta tolleranza al glucosio è a volte un segnale di avvertimento di un probabile sviluppo di diabete.

Trattamento delle anomalie dell'omeostasi glucidica

Dieta

Tutte le persone a cui è stata diagnosticata una AF, a prescindere dai risultati OGTT, devono seguire una dieta sana per evitare un eccessivo consumo di dolci concentrati come quelli contenuti in succhi, bibite e caramelle. Un dietologo professionista può fornire indicazioni preziose, in particolare aiutando il paziente a distinguere una dieta malsana piena di carboidrati "semplici" (come caramelle) da una più sana con carboidrati "complessi" (ad esempio pane e cereali). È importante incoraggiare un consumo calorico adeguato ed il regolare esercizio fisico.

Farmaci per il diabete

I pazienti che hanno AF e un diabete dovrebbero essere trattati da un endocrinologo. L'insulina o gli ipoglicemizzanti orali deve essere adattati in base alla causa del diabete, così come nella popolazione generale, con l'obiettivo di migliorare il controllo della glicemia senza causare un basso livello di zuccheri nel sangue o ipoglicemia.

Trattamento dell'iperglicemia senza diabete franco

Non è chiaro se pazienti con AF ed una normale glicemia a digiuno e alterata tolleranza al glucosio devono essere trattati con insulina. La somministrazione di insulina ai pasti può essere più vantaggiosa rispetto alla metformina, a causa dell'anomalo andamento del rilascio di insulina nei pazienti con AF. Alcuni medici consigliano il trattamento con insulina ad azione breve ai pasti, per aiutare il processamento dei carboidrati, se la glicemia post-prandiale nel sangue è sempre superiore a 180 mg/dL.

Terapia con insulina durante il trapianto HSCT

Durante HSCT, molti bambini con AF richiedono una terapia con insulina per trattare livelli elevati di glicemia nel sangue, o iperglicemia, che è spesso innescata dalla terapia steroidea.

Una combinazione di insulina alunga e breve durata d'azione può essere necessari per un adeguato controllo dei livelli di glicemia nel sangue. La durata della terapia può variare a seconda della durata, della dose e del tipo di farmaci usati nel trapianto, in particolare per i corticosteroidi, tacrolimus, sirolimus o farmaci simili.

Iperinsulinemia isolata

Alcuni medici hanno cominciato a usare ipoglicemizzanti orali quali la metformina per trattare diversamente i bambini e gli adolescenti con AF che di tanto in tanto hanno livelli elevati di insulina, condizione nota come iperinsulinemia isolata, ma non hanno problemi di anomali livelli di glucosio. Nei pazienti in sovrappeso con la AF, la metformina può infatti essere il farmaco di prima scelta. I pazienti che vengono trattati con la metformina devono essere strettamente monitorati per gli effetti collaterali, dato che non vi sono studi a lungo termine sui rischi o benefici della metformina nei pazienti con AF.

Alcuni farmaci usati nel trattamento della AF, in particolare gli androgeni e corticosteroidi, sono note per modificare il metabolismo del glucosio. La terapia con androgeni può portare ad un significativo aumento sia dello zucchero nel sangue che di livelli di insulina⁽¹⁾. La terapia steroidea cronica inoltre predispone i pazienti alla resistenza all'insulina e a livelli elevati di zucchero nel sangue, noto come iperglicemia (capitoli 12-14). Le linee guida in materia di utilizzo di glucocorticoide nell'AF dovrebbero essere la stessa di qualsiasi altro caso: utilizzare la dose minima possibile di farmaci.

Screening per determinare un anormale metabolismo glucosio e di insulina

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per le anomalie dell'omeostasi del glucosio e dell'insulina al momento della diagnosi di AF e, se possibile, ogni anno (vedi Tabella 2). I pazienti devono essere sottoposti ai tests per la tolleranza al glucosio misurando la concentrazione di zucchero nel sangue (la glicemia) e di insulina dopo un digiuno di 8 ore e 2 ore dopo un pasto. Il pericolo che si corre misurando solo i valori di glicemia, o se ci si affida solo ai valori rilevati a digiuno, è che in alcuni pazienti la diagnosi di alterato metabolismo glucidico può sfuggire, soprattutto in quelli con una ridotta tolleranza al glucosio con livelli di zucchero e livelli di insulina nel sangue normali dopo un digiuno ma elevati 2 ore dopo un pasto. I livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c) e di fruttosamina possono essere incredibilmente normali, presumibilmente a causa di alterata glicosilazione o a livelli elevati di emoglobina fetale nei pazienti con insufficienza midollare⁽⁷⁾, quindi non sono utili in pazienti con AF prima del trapianto. La valutazione dell'HbA1c può fornire informazioni utili dopo HSCT rispetto a prima dell'HSCT.

Nei pazienti che hanno sospette anomalie endocrine e possiedono fattori di rischio quali sovrappeso/obesità ed iperlipidemia, sono necessari una valutazione più dettagliata e un consulto con un endocrinologo. Tale valutazione deve includere prova di tolleranza al glucosio per via orale di 2 ore (OGTT, 1,75 g di glucosio per kg di peso corporeo, dose massima 75 g di glucosio). Alcuni centri clinici preferiscono campionare il siero per la misurazione dello zucchero nel sangue e dei livelli di insulina ogni 30 minuti durante le 2 ore della OGTT. I pazienti con OGTT anormale devono ripeterlo almeno una volta all'anno. La prevalenza del diabete mellito nei pazienti con AF aumenta con l'età e la progressione della malattia e la maggior parte dei paziente AF può essere a rischio.

Dislipidemia, obesità e anomalie metaboliche

La letteratura scientifica riporta i risultati dei dosaggi dei lipidi di 29 pazienti con AF. Di questi pazienti, circa la metà (55%) ha anomali livelli di colesterolo e trigliceridi, una condizione nota come dislipidemia. Di questi pazienti, il 21% ha elevati livelli di LDL, il 31% ha bassi livelli di HDL, e il 10% ha un elevato valore di trigliceridi⁽²⁾. Un profilo lipidico alterato è stato osservato in circa la

metà (40%) dei pazienti con iperglicemia o resistenza all’insulina. Dei pazienti con AF e diabete, il 75% era in sovrappeso o obeso. Gli adulti con AF e diabete tendono ad essere in sovrappeso o obesi, rispetto a quelli che non presentano tali alterazioni metaboliche. A circa 1 su 5 (21%) degli adulti con AF è stata fatta diagnosi di sindrome metabolica, una condizione in cui i pazienti sono in sovrappeso/obesi, hanno dislipidemia, e sviluppano una resistenza agli effetti dell’insulina. La metà di 24 bambini testati avevano almeno una anomalia metabolica, compresi 4 bambini con resistenza all’insulina, 1 con diabete, e 7 con dislipidemia⁽²⁾. Ai pazienti con AF a rischio di sindrome metabolica si raccomanda una dieta sana ed un regolare regime di esercizio fisico e un attento monitoraggio della pressione arteriosa e dei lipidi.

► È bene sapere

Il colesterolo è disponibile in due forme:

- LDL è il colesterolo “cattivo” che si accumula sulle pareti delle arterie.
- HDL è il colesterolo “buono” che elimina questi accumuli della parete arteriosa per prevenire attacchi di cuore e ictus.

I trigliceridi sono i blocchi di costruzione dei grassi e degli oli.

Una persona con dislipidemia ha livelli anomali di colesterolo e trigliceridi.

L’ipotiroidismo

In molti bambini con AF sono leggermente anomali i livelli degli ormoni tiroidei, ormoni secreti dalla ghiandola tiroide nel flusso sanguigno, con livelli di tiroxina (T4) o T4 libera (FT4) ai limiti bassi, o livelli di ormone tiroe stimolante (TSH) ai limiti superiori (Tabelle 3 e 4)^(1,2,5,7). Questa combinazione di risultati è coerente con un lieve ipotiroidismo, o una bassa attività tiroidea.

L’ipotiroidismo lieve può manifestarsi perché la ghiandola tiroidea è anormale e non riesce a produrre abbastanza ormone T4 (condizione nota come ipotiroidismo primario) o perché la ghiandola tiroidea è normale ma la ghiandola pituitaria non produce abbastanza TSH per stimolare la tiroide a produrre T4 (condizione nota come ipotiroidismo centrale).

Circa il 60% delle persone con AF hanno test della funzione tiroidea che suggeriscono un ipotiroidismo primario. Il meccanismo dell’ipotiroidismo nei pazienti con AF resta incerto, ma non vi è alcuna certezza che l’ipotiroidismo primario derivi da un processo autoimmune, in cui il corpo viene attaccato dal sistema immunitario che si rivolge contro se stesso. Pertanto, la tiroide sembra non riuscire a funzionare bene per altri motivi, ancora non chiari. Ipoteticamente, alcune cellule della tiroide possono morire a causa dei danni al DNA legati allo stress ossidativo e non riparati. Uno studio ha descritto il ridotto legame alle proteine dell’ormone della tiroide nelle persone con AF⁽¹⁾. Anche se il ridotto

legame alle proteine dell'ormone tiroideo spesso non è clinicamente significativo, può fare apparire basso il livello del T4 totale e suggerisce in modo falsato un ipotiroidismo senza provocare un aumento del valore del TSH. La globulina legante l'ormone tiroideo (TBG) lega la T4 (ma non le altre forme legate) ed è più bassa in individui che ricevono terapia con androgeni⁽¹⁾, suggerendo la necessità di utilizzare il dosaggio di T4 libera e TSH come test principali per lo screening della funzione tiroidea.

Valutazione della tiroide

La funzione tiroidea dovrebbe essere valutata attraverso l'analisi su un campione di sangue prelevato presto al mattino (ad esempio alle ore 8.00) della T4 libera e dei livelli di TSH. Tutti i pazienti con AF dovrebbero essere sottoposti ad uno screening per l'ipotiroidismo una volta all'anno o più spesso se clinicamente indicato, ad esempio, se il paziente mostra segni di scarsa crescita (Tabella 2). L'ipotiroidismo centrale è suggerito da bassi livelli di T4 libera e da un rapporto di fra il TSH dosato alle ore 8 e quello pomeridiano inferiore a 1,3⁽¹⁶⁾. I pazienti ai quali è stata fatta diagnosi di ipotiroidismo centrale dovrebbero essere sottoposti a valutazione di eventuali carenze di altri ormoni ipofisari; in particolare, il medico deve escludere l'insufficienza surrenale centrale e considerare la possibilità di richiedere una RM dell'ipofisi.

Raccomandazioni per il trattamento

L'ipotiroidismo dovrebbe essere trattato tempestivamente, in particolare per i bambini di età inferiore ai 3 anni. Una terapia tiroidea ormonale sostitutiva deve essere iniziata come nei pazienti che non hanno AF, in base a bassi livelli degli ormoni tiroidei, in particolare, un livello di T4 libera al di sotto del range di riferimento di laboratorio e/o del TSH sopra il range di riferimento. La terapia con ormone tiroideo dovrebbe pretendere una riduzione dei livelli di TSH ad un range tra 0,5 e 2 mU/L nei pazienti con ipotiroidismo. Nell'ipotiroidismo centrale, la terapia deve mirare ad aumentare i livelli di T4 libera appena al di sopra del range di normalità.

C'è una controversia in corso circa l'uso dei livelli di TSH superiore a 3 mU/L come soglia per il trattamento di un ipotiroidismo lieve⁽¹⁵⁾. Alcuni endocrinologi possono utilizzare un livello di TSH di 3 mU/L, o addirittura 4,5 e 5 mU/L, come limite superiore del TSH normale nei soggetti sani. Tuttavia, il trattamento, specialmente negli adulti, spesso non è considerato necessario, a meno che i livelli di TSH siano costantemente a 10 mU/L o più alti, o a meno che i livelli di T4 libero siano bassi⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Tra gli endocrinologi pediatri, alcuni utilizzano l'approccio di cui sopra, mentre altri preferiscono trattare i livelli di TSH lievemente elevati nella speranza di migliorare la crescita dei pazienti⁽¹⁵⁾.

In uno studio, 8 bambini con AF sono stati trattati per 7 mesi con ormoni tiroidei e per 7 mesi con placebo; le fasi di trattamento o placebo sono state scelte

in ordine casuale. I bambini sono cresciuti significativamente in modo migliore durante la fase di trattamento con l'ormone tiroideo ed i genitori notavano che i loro figli avevano una maggiore energia⁽⁵⁾. Questo studio suggerisce che i bambini con AF che hanno una bassa statura e risultati borderline al test della funzione tiroidea, possono trarre vantaggio dall'utilizzo della terapia con ormone tiroideo; tuttavia, va notato che è stato studiato solo un piccolo numero di pazienti e gli effetti non sono definitivamente dimostrati.

Il deficit di GH

Il deficit dell'ormone della crescita (GHD) è stato descritto in case reports in un numero limitato di pazienti con AF⁽¹⁹⁻²³⁾. In uno studio, più della metà (54%) dei pazienti più giovani di 20 anni non è riuscita a produrre ormone della crescita (GH) in risposta alla clonidina, farmaco noto per stimolare la produzione di GH. Analogamente, la maggior parte dei pazienti (72%) non ha risposto con l'aumento del valore del GH in risposta ad un altro farmaco stimolatore, l'arginina. Utilizzando un criterio più rigoroso per la diagnosi dei GHD (in particolare, picco dei livelli di GH < 5 mcg/L), il 12% dei 32 bambini testati avevano GHD⁽⁷⁾. Il deficit dell'ormone della crescita era più comune nei pazienti che avevano subito HSCT (25%) rispetto ai pazienti che non avevano subito il trapianto HSCT (8%)⁽⁷⁾. I processi che sottendono la secrezione di GH possono essere anormali nei bambini con AF durante gli studi della produzione spontanea di GH durante la notte⁽¹⁾, anche se questi risultati sono a volte di difficile interpretazione a causa della significativa sovrapposizione con i valori osservati nei bambini senza GHD⁽⁷⁾. Presi insieme, questi risultati suggeriscono che, mentre pochi bambini con AF hanno GHD, altri possono avere un ipotalamo che non produce in modo adeguato, con conseguente deficit "parziale" di GH o, in alternativa, insufficiente neurosecrezione di GH. In questi individui, i valori di GH e insulin-like growth factor I (IGF-I) potrebbero essere non così gravemente alterati, così come l'altezza del paziente.

Valutazione del GHD

Lo screening per il GHD in un bambino con scarsa crescita può essere effettuata mediante il prelievo di un campione di sangue per valutare i livelli di IGF-I e IGFBP3 (Tabella 2). Se IGF-I e IGFBP3 sono al di sotto dei valori di -2 SD per l'età del paziente, la valutazione dovrebbe includere il test standard di stimolazione del GH. Bisogna porre attenzione al fatto che IGF-I è noto per essere un marker non affidabile di GHD in individui magri o in coloro che hanno ricevuto una radioterapia encefalica o un'irradiazione corporea totale. Gli steroidi sessuali devono essere valutati ancora prima del test di stimolazione del GH in ragazze pre-puberi di età di 10 e più anni e in per i ragazzi pre-puberi di 11 anni di età e più o che sono nello stadio 2 della pubertà^(24, 25). La valutazione della secrezione di GH e di una lenta crescita nel bambino dovrebbe essere

fatto attraverso l'uso di due test di stimolazione standard GH, che prevedono l'utilizzo della clonidina (150 Mcg/m², dose massima 300 mcg), dell'arginina (0,5 g/kg, dose massima 20 g), o del glucagone (0,3 mg/kg, la dose massima 1 mg)^(25,27). I livelli di GH sono considerati normali se salgono a 10 ng/mL o di più⁽²⁸⁾. I pazienti con GHD dovrebbero essere valutati per ipotiroidismo centrale, insufficienza surrenale centrale (come discusso di seguito) e devono inoltre eseguire una RM della ghiandola pituitaria.

Raccomandazioni per il trattamento

I pazienti con GHD possono essere trattati con terapia con GH ricombinante umano. Un bambino con l'AF è un candidato al trattamento con GH se il GHD è stato documentato in modo sicuro nel bambino con bassa statura, con un più lento tasso di crescita rispetto al normale e un basso picco di produzione di GH ai test di stimolazione. I medici devono informare le famiglie con AF circa i rischi e i benefici della terapia. Ad oggi, non vi è chiaro consenso sulla sicurezza della terapia con GH nei pazienti con AF. Mentre avere l'AF non è una controindicazione assoluta al trattamento GH, vi è una certa polemica riguardo l'uso del GH nei pazienti senza GHD. Si deve riconoscere che in alcuni casi, il trattamento con GH può essere istituito anche in assenza di GHD se ritenuto opportuno dal team di assistenza medica del paziente, prima o dopo HSCT. In assenza di dati di sicurezza, la terapia con GH nei pazienti con AF deve essere titolata per ottenere concentrazioni di IGF-I in un range medio normale per l'età del paziente (cioè tra 0 e 1 SD). La terapia deve essere interrotta immediatamente se gli esami ematologici di routine mostrano la proliferazione clonale di cellule staminali ematopoietiche. La terapia con l'ormone della crescita deve essere temporaneamente sospesa immediatamente prima del trapianto e per almeno 6 mesi dopo HSCT, nonché durante una malattia grave⁽²⁹⁾.

Anche se non ci sono studi che hanno esaminato l'efficacia del trattamento con il GH in bambini con AF dopo HSCT, comunque è stata osservata una risposta significativa in termini di crescita alla terapia con GH in alcuni pazienti con AF (Petryk, Polgreen, Miller, MacMillan, Wagner, dati non pubblicati). In studi su pazienti senza AF, la risposta al GH dopo HSCT è variabile⁽³⁰⁻³³⁾. L'uso continuo di glucocorticoidi dopo HSCT può limitare la risposta di crescita del paziente. In uno studio su soggetti riceventi trapianto di cellule staminali emopoietiche, il trattamento con GH era associato ad un significativo miglioramento dell'altezza da adulti (in media, i pazienti trattati con GH sono cresciuti da 4 a 5 cm in più alto rispetto ai bambini non trattati)⁽³⁴⁾, senza aumento del rischio di recidive di leucemia, di tumori secondari o di diabete nel post-trapianto dei pazienti trattati con GH rispetto a coloro che non sono stati trattati. Un effetto benefico del trattamento GH sulla velocità di crescita dopo HSCT è stato riportato anche da altri studi^(35, 36).

I pazienti con AF hanno un aumentato rischio di cancro, in particolare di leucemia acuta prima del trapianto e di tumori maligni della testa e del collo e

ginecologici⁽³⁷⁻³⁹⁾. In questo momento, non vi è alcuna prova del fatto che questo rischio è maggiore nei pazienti con AF trattati con GH. I Registri dei pazienti hanno fornito utili dati circa l'efficacia e la sicurezza dell'uso di GH nella popolazione generale ed i sopravvissuti al cancro, ma hanno incluso solo pochi pazienti con AF⁽⁴⁰⁻⁴⁶⁾. In un ampio studio di 13.539 sopravvissuti al cancro, inclusi 361 pazienti trattati con GH, non è stato trovato un aumento del rischio di recidiva di cancro nei casi trattati con GH⁽⁴⁷⁾. Tuttavia, il rischio di una seconda neoplasia, soprattutto tumori solidi, è leggermente aumentato nei superstiti trattati con GH.

Nonostante questi possibili rischi, va notato che la bassa statura può avere un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente e la sua attività quotidiana.

Le famiglie dovrebbero essere informate riguardo l'altezza prevista da adulti dei loro i bambini, gli effetti delle modalità di trattamento disponibili e i possibili rischi e benefici legati al trattamento con GH con l'avvertimento che non vi è alcuna informazione clinica sicura e a lungo termine sull'utilizzo del GH nei pazienti con AF.

Produzione di cortisolo

► È bene sapere

Il **cortisolo** è uno steroide prodotto dall'organismo che svolge ruoli importanti nella risposta allo stress, nell'immunità, il metabolismo dei nutrienti e di altri processi.

I livelli di cortisolo variano in base al **ritmo circadiano**. I livelli sono più bassi all'addormentamento, più alti al risveglio e gradualmente diminuiscono fino alla notte successiva.

La maggior parte dei pazienti con AF hanno normali livelli di cortisolo circadiano ed una normale risposta al trattamento con ormone adrenocorticotropo (ACTH). Il test stimolazione con ACTH risulta normale anche in pazienti con sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario (PSIS) ed insufficienze multiple di ormoni pituitari⁽²⁾. Tuttavia, l'adeguatezza della produzione del cortisolo deve essere valutata nei bambini piccoli con AF che non hanno una buona crescita e che richiedono interventi di chirurgia maggiore a causa di una possibile insufficienza ipotalamica centrale, anche in assenza di una individuabile patologia a carico del sistema nervoso centrale della linea mediana^(3, 20). Infine si consiglia di effettuare, il test della stimolazione con ACTH per escludere una insufficienza surrenalica centrale se il paziente ha carenze di altri ormoni ipofisari.

Le carenze di più ormoni ipofisari

In studi precedenti, RM dell'encefalo e dell'ipofisi hanno suggerito che la ghiandola pituitaria è più piccola e ha un peduncolo più sottile nei pazienti con

AF rispetto ai coetanei senza AF [(3), dati non pubblicati NIH]. Quattro pazienti con AF al National Institutes of Health (NIH) avevano anomalie cerebrali alla RM con difetti della linea mediana come l'assenza del corpo calloso e del setto pellucidum e la displasia septo-ottica. Inoltre, in un paziente è stato notato anche un peduncolo ipofisario più sottile mentre 2 pazienti mostravano una sindrome da interruzione peduncolo ipofisario (PSIS) [(2), dati non pubblicati NIH].

Questa sindrome è stata segnalata in precedenza in altri 8 pazienti con AF^(23, 48-50), ed è stata associata con insufficienza di GH permanente e gravi disturbi della crescita. In particolare, l'altezza media di tutti i bambini con PSIS al momento della diagnosi era -4,6 SD, con un intervallo da -3,7 a -5,7. Questi pazienti sono a rischio anche per più carenze ormonali ipofisarie: 5 su 10 pazienti con AF e PSIS avevano ipotiroidismo, 1 dei 10 pazienti erano affetti da ipogonadismo ipogonadotropo ed i restanti 4 pazienti erano troppo giovani per essere valutati.

Inoltre, 5 dei 6 pazienti di sesso maschile avevano criptorchidismo, una condizione in cui uno o entrambi i testicoli non erano scesi e 4 di 6 pazienti maschi avevano un microfallo (un pene anormalmente piccolo). Insieme, questi risultati suggeriscono che, oltre al GHD, i pazienti di sesso maschile affetti da ipogonadismo ipogonadotropo, condizione in cui i testicoli producevano quantità di ormoni sessuali inferiore al normale a causa di un problema della ghiandola pituitaria o dell'ipotalamo.

Sulla base delle evidenze disponibili, una RM dell'encefalo con particolare attenzione all'area ipotalamo-pituitaria deve essere richiesta in qualsiasi paziente con AF che ha uno o più deficit di ormoni ipofisari, tra cui il GHD, l'ipotiroidismo, o il deficit di ACTH. Il dosaggio dell'IGF-1 sierico è stato proposto come test di screening dato che tutti i pazienti con PSIS e GHD avevano una bassa produzione IGF-1⁽⁴⁸⁾. Valutazioni seriate del sistema endocrino sono essenziale nei pazienti con PSIS, perché le carenze degli ormoni ipofisari possono evolvere nel tempo.

La pubertà, l'ipogonadismo e la fertilità

Inizio precoce della pubertà

I bambini e gli adolescenti con AF entrano in pubertà prima dei loro coetanei sani. Se la pubertà inizia troppo presto o avanza troppo rapidamente, può limitare il numero di anni in cui un bambino dovrebbe crescere e quindi compromettere l'altezza da adulti.

Un bambino con la AF che sperimenta un inizio precoce della pubertà e ha una bassa statura può beneficiare della terapia agonista con ormone di rilascio della gonadotropina. Un precedente studio suggerisce che la terapia può ritardare la pubertà e aumentare la statura del paziente in media da 4 a 5 cm dopo 4 anni di terapia⁽⁵¹⁾.

► È bene sapere

La pubertà inizia normalmente intorno ai 10 anni di età per le bambine e circa 11 anni di età nei maschi.

La pubertà è ritardata se non ci sono stati cambiamenti entro i 14 anni di età per i ragazzi o 13 per le ragazze. Inoltre, la pubertà è ritardata se i cicli mestruali non sono ancora iniziati entro i 16 anni o 3 anni dopo lo sviluppo dei bottoni mammari.

Pubertà ritardata

Più comunemente, i bambini con la AF entrano nella pubertà più tardi rispetto ai loro coetanei sani. Tuttavia, mentre il ritardo della pubertà è abbastanza comune, la causa sottostante non è ancora ben compresa. Vi possono essere alterate e/o prolungato risposte alla stimolazione con gonadotropina [principalmente l'ormone luteinizzante (LH)], che suggeriscono un'anomala regolazione dell' ipotalamo e dell'ipofisi. La malattia cronica è associata anche ad una maturazione puberale ritardata. L'irradiazione corporea totale e alcuni agenti chemioterapici utilizzati durante il trapianto possono anche influire sulla funzione gonadica.

Valutazione dei disordini puberali

In pazienti con AF, l'insorgenza, lo stadio puberale ed il tempo di progressione della pubertà devono essere controllati durante l'esame obiettivo. L'esami clinico dovrebbe includere lo stadio di Tanner dei peli pubici e le valutazioni dello sviluppo mammario nelle ragazze e delle dimensioni testicolari nei ragazzi in dimensioni (Tabella 2). La valutazione della maturazione ossea può essere utile per gli adolescenti che hanno un ritardo o un anomala progressione della pubertà, mentre la misurazione delle concentrazioni di alcuni ormoni, in particolare LH, FSH, estradiolo, testosterone può essere utile per gli adolescenti e negli adulti che presentano sintomi di ipogonadismo, una condizione in cui i testicoli o ovaie producono quantità insufficiente di ormoni.

Raccomandazioni per il trattamento della pubertà ritardata

Un ragazzo che non mostra segni di pubertà all'età di 14 anni dovrebbe essere valutato per possibili cause di pubertà ritardata. Dopo la valutazione, una terapia con testosterone a basso dosaggio può essere iniziata in base alla statura e al potenziale di crescita. I ragazzi con ipogonadismo confermato possono essere trattati con preparati di gel topico o con iniezioni di testosterone iniziando con un adeguato basso dosaggio che va gradualmente aumentato nel corso degli anni fino ai livelli di ormone più adeguati all'adulto.

È importante evitare un rapido aumento nei livelli di testosterone per gli adolescenti al fine di assicurare una costante aumento dell'altezza e evitare una

prematura fusione delle placche di accrescimento. L'età ossea deve essere monitorata durante la terapia.

Allo stesso modo, una ragazza con l'AF che non mostra segni di pubertà all'età 13 anni deve ricevere una piena valutazione ormonale. Dopo la valutazione, la terapia con estrogeni a basso dosaggio può essere iniziata e lentamente titolata sotto il controllo di un endocrinologo pediatra per le più piccole e di un ginecologo per le adolescenti, tenendo conto della loro statura e il loro potenziale di crescita. È importante evitare un rapido aumento dei livelli di estradiolo nelle adolescenti per garantire un costante aumento dell'altezza e al fine di evitare la prematura fusione delle placche di accrescimento. L'età ossea deve essere monitorata durante la terapia. La terapia a base di estrogeni aumenta la mineralizzazione delle ossa, ottimizza il tasso di crescita e completa lo sviluppo del seno. Il progesterone (ad esempio medrossiprogesterone, 10 mg per bocca al giorno per 10 giorni) può essere aggiunto quando si verifica un sanguinamento improvviso o dopo 2 anni di terapia sostitutiva estrogenica.

La terapia a base di estrogeni non è necessaria se una ragazza ha uno sviluppo puberale normale o normali cicli mestruali, anche se vi è evidenza di deficit di ormoni ovarici. Nelle pazienti con AF, non vi è alcuna controindicazione medica per l'uso del contraccettivo orale.

Ipogonadismo

L'ipogonadismo è molto comune negli adulti con l'AF. In aggiunta, l'ipogonadalismo con testicoli e pene di piccole dimensioni interessa due terzi (64%) degli uomini con l'AF, mentre l'insufficienza ovarica prematura colpisce la maggior parte (77%) delle donne con AF⁽²⁾. In un altro studio, quasi la metà (40%) degli adulti con AF presentava ipogonadismo⁽⁷⁾. Sia l'ipogonadismo ipergonadotropico (deficit di testicolo o ovaio)⁽⁵⁰⁾ che l'ipogonadotropico (deficit specifico dell'ipotalamo-ipofisi) sono stati riportati in pazienti con AF. La funzione gonadica può essere influenzata da diversi fattori, tra cui l'AF stessa, lo stato di SGA alla nascita, il deficit di gonadotropine, il criptorchidismo, e/o il regime di condizionamento effettuato prima dell'HSCT comprese la chemioterapia e radioterapia⁽⁴⁸⁾.

Anomalie dell'apparato genitale

Anomalie dello sviluppo dell'apparato genitale sono più frequenti nei pazienti con AF rispetto alla popolazione generale. I ragazzi potrebbero essere nati con i testicoli ritenuti e l'ipospadia, una condizione in cui l'uretra si apre sulla parte inferiore del pene. Molti ragazzi con AF hanno testicoli più piccoli per l'età e lo stato puberale, probabilmente riflettendo una riduzione della quantità delle cellule di Sertoli e della spermatogenesi.

Le ragazze con la AF sono a più alto rischio di avere alcune malformazioni riproduttive, inclusa una utero più piccolo del normale, un utero setto o un utero che non si apre nella vagina⁽⁵²⁾.

La fertilità

I pazienti con AF spesso hanno problemi di fertilità, con i maschi che risultano spesso sterili e femmine con menopausa precoce nel loro ventesimo o trentesimo anno di età, sebbene rare gravidanze siano state documentate come descritto nel capitolo 6⁽⁵²⁾. La contraccuzione dovrebbe essere sempre utilizzata se una gravidanza non è desiderata. L'infertilità può derivare da un certo numero di fattori differenti, compreso un ridotto numero di spermatozoi per gli uomini, i trattamenti eseguiti prima del trapianto ed il tipo di mutazione genetica sottostante all'AF. L'ormone di rilascio della gonadotropina ha dimostrato di sovraccaricare acutamente l'espressione dell'mRNA e della proteina FANCA, suggerendo che FANCA svolge un ruolo di regolazione nella funzione gonadica⁽⁵³⁾. La distruzione del gene FANCA nei topi è associata ad ipogonadismo, una riduzione della fertilità⁽⁵⁴⁾. Studi sugli animali hanno anche dimostrato che la proteina FANCC è necessaria per la proliferazione delle cellule germinali primordiali⁽⁵⁵⁾. Inoltre, le radiazioni o la chemioterapia per il trapianto possono contribuire a diminuire la fertilità dopo trapianto. La crioconservazione degli embrioni o dello sperma viene studiata come opzione riproduttiva. Futuri studi sono necessari per risolvere i problemi della fertilità nei pazienti con AF.

La densità minerale ossea

► È bene sapere

Gli individui con **osteopenia** hanno una densità minerale ossea più bassa del normale. L'osteopenia spesso precede l'osteoporosi.

Una persona con **osteoporosi** ha ossa fragili che possono fratturarsi facilmente. Questo si verifica quando i minerali e le proteine sono deplete dall'osso.

La densità minerale ossea (BMD) nei pazienti con AF è stata riportata in alcuni studi con conclusioni diverse. Un più vecchio studio ha descritto l'osteopenia o l'osteoporosi in 12 giovani adulti dei 13 affetti da AF, ma la BMD non è stata corretta per la bassa statura comunemente osservata negli individui con AF⁽²⁾. Al contrario, da un'altra relazione è emerso che la BMD è normale nei bambini e negli adolescenti con la AF, se i valori sono corretti per l'altezza. In 34 bambini e 3 adulti con AF (compresi numeri approssimativamente uguali di pazienti con precedente HSCT e nessun HSCT), i punteggi Z-score di BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale corretti per l'altezza e l'età erano nel range di normalità⁽⁹⁾. In 9 bambini e adolescenti con AF che sono stati seguiti al NIH (di cui la metà aveva subito HSCT) (dati non pubblicati), gli Z-scores della BMD a livello lombare corretti per l'altezza sono risultati normali, in base a un calcolatore online degli BMD Z-scores⁽⁵⁶⁾. È consigliabile che la BMD dei

bambini con la AF sia sempre corretta per l'altezza e che sia sempre valutato lo Z-score. Un calcolatore online (<http://www.bmdcspublic.com/zscore.htm>) può essere utilizzato per calcolare lo Z-score corretto per l'altezza nei bambini con la AF. Scarse informazioni sono disponibili riguardo la necessità di correggere anche la BMD degli adulti con l'AF per l'altezza e pochi studi hanno esaminato la correlazione tra BMD corretta per l'altezza e il rischio di fratture.

La densità minerale ossea può diminuire dopo HSCT in molti pazienti compresi quelli con la AF, ma le motivazioni di questo rimangono poco chiare. In uno studio su 49 bambini, di cui 12 con AF, la BMD diminuiva durante il primo anno dopo HSCT, con la perdita più significativa di tessuto osseo che si verificava nei primi 6 mesi⁽⁵⁷⁾.

Gli effetti dell'HSCT sulla BMD nei bambini con AF sono stati simili a quelli di bambini senza AF. Il valore medio della Z-score è sceso di 0,5 unità SD, durante i primi 6 mesi dopo HSCT, e il numero di pazienti con un Z-score sotto -1 è aumentata dal 34% al 52% 1 anno dopo HSCT⁽⁸⁾.

La riduzione della BMD lombare a 6 mesi è correlata alla dose cumulativa di glucocorticoidi⁽⁵⁷⁾. Mentre la BMD era entro i limiti normali, lo Z-score lombare corretto per l'altezza era inferiore nei pazienti che avevano subito HSCT (-0,9) rispetto a coloro che non avevano erano stati sottoposti a HSCT (-0,3)⁽⁹⁾. Studi prospettici a lungo termine sono necessari per esaminare i meccanismi sottesi alla ridotta BMD dopo l'HSCT nei bambini con AF.

Per gli adulti, l'HSCT è associato ad una ridotta formazione ossea ed un aumentato riassorbimento e simili meccanismi possono essere applicati nei bambini⁽⁵⁸⁾.

I farmaci utilizzati durante l'HSCT, come la terapia glucocorticoide, possono anche contribuire ad una bassa DMO. Studi a lungo termine dovrebbero valutare se la BMD diminuisce ulteriormente o si recupera nel tempo dopo HSCT. L'ipogonadismo e il GHD possono anche predisporre i pazienti con AF ad avere una più bassa BMD.

Lo screening per la salute delle ossa

La mineralometria ossea computerizzata con tecnica DXA dovrebbe essere utilizzata per valutare la BMD nei pazienti con AF prima del trapianto e 1 anno dopo. La prima valutazione DXA deve essere effettuata a circa 14 anni di età se il paziente non ha subito HSCT e il timing delle valutazioni successive dovrebbero essere dettato dai fattori di rischio del paziente.

I pazienti con AF che hanno ipogonadismo e deficit di ormone della crescita devono essere valutati per la BMD e trattata come necessario.

I livelli sierici di calcio, magnesio, e 25-OH vitamina D deve essere misurati nei candidati a HSCT e in pazienti con bassa BMD⁽⁵⁹⁾. I pazienti esposti per lungo tempo ad alte dosi di corticosteroidi, o che hanno una storia di fratture, immobilità, ipogonadismo, o carenze ormonali devono essere seguiti da un endocrinologo.

Le terapie consigliate per la salute delle ossa

Tra le altre raccomandazioni dietetiche, è importante mantenere un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D per una normale crescita e mineralizzazione ossea. L'assunzione deve raggiungere la dose giornaliera raccomandata (RDA). La supplementazione ulteriore di calcio e vitamina D può essere indicata se il paziente ha una bassa BMD corretta per l'altezza. I livelli di vitamina D dovrebbero essere raggiungere concentrazioni sufficienti (>30 ng/mL)⁽⁶⁰⁾. Il trattamento del deficit ormonale (in particolare se presenti ritardo puberale, ipogonadismo e GHD), è utile per la mineralizzazione ossea.

I bisfosfonati sono efficaci nel prevenire la perdita ossea dopo HSCT negli adulti e possono essere efficaci per il miglioramento della BMD nei bambini candidati a trapianto, ma ulteriori studi sono necessari prima che una raccomandazione di routine possa essere fatta per il loro uso nel trattamento della bassa BMD⁽⁶¹⁾. Un esperto endocrinologo o nefrologo può considerare il trattamento con bisfosfonati nei bambini con AF nei quali, nonostante sia stata già eseguita una terapia per la carenza di vitamina D, si verifichino due o più fratture dopo traumi a basso impatto e con uno BMD Z-score inferiore a -2 SD. I bisfosfonati orali devono essere usati con cautela in quanto possono peggiorare il reflusso gastroesofageo e altri potenziali problemi di salute. Il rapporto rischio/beneficio di questo trattamento deve essere valutato da uno specialista prima del trattamento.

Gli adulti con Anemia di Fanconi

I risultati della valutazione produzione endocrina sono stati riportati solo per un piccolo numero di pazienti adulti con AF^(1, 2, 7, 9) (Tabella 4). Le endocrinopatie chiaramente persistono nell'età adulta, anche se il trattamento della AF con il trapianto può alterare il corso della malattia. La diagnosi precoce di una patologia endocrinologica e la sua terapia possono migliorare la qualità della vita del paziente. Il trattamento delle problematiche endocrinologici negli adulti con AF dovrebbero essere gestito da un endocrinologo che ha esperienza con patologie degli adulti, con particolare attenzione alla funzione tiroidea, alla tolleranza al glucosio, alle anomalie lipidiche, al mantenimento del normale BMI, alla funzione gonadica e alla densità minerale ossea.

Le anomalie lipidiche sono state frequentemente osservate in circa 40 pazienti con AF che sono stati seguiti al NIH (dati non pubblicati). Più della metà degli adulti ha avuto una o più delle seguenti alterazioni lipidiche: colesterolo totale >200 mg/dL, colesterolo HDL <40 mg/dL, colesterolo LDL >129 mg/dL, o Trigliceridi >150 mg/dL. La resistenza all'insulina, determinata dalla valutazione HOMA (homeostatic model assessment) e la sindrome metabolica erano anche presenti negli adulti.

Anche le alterazioni tiroidee persistono nei pazienti con AF di età superiore ai 18 anni, con un range dal 37% al 57% dei pazienti che presenta ipotiroidismo.

Tabella 2 - Raccomandazioni di screening endocrinologico per i pazienti con AF

Centro di ricerca	N. pazienti	Altezza da adulti	Attività tiroidea	Ormone della crescita	Lo zucchero del sangue e i livelli di insulina	Funzione gonadica	Densità Minerale Ossea
NIH ⁽²⁾	17	In media, adulti con AF 1,9 SD più bassi rispetto alla media degli altri adulti	Di 15 pazienti, oltre la metà (57%) avevano un'anormale attività tiroidea	Di 5 pazienti, 3 avevano sospettato GHD [#]	Dei pazienti, il 18% aveva il diabete, il 35% insulino-resistenza, e il 21% sindrome metabolica	Di 4 maschi, circa due terzi (69%) hanno avuto insufficienza ovarica prematura	Dei 13 pazienti, la maggior parte (92%) avevano una bassa densità minerale ossea
CCHMC ^(7,9)	42\$	Più della metà (58%) degli adulti con AF erano -1,8 SD più bassi rispetto alla media degli altri adulti	Dei 27 pazienti, più di un terzo (37%) avevano un'anormale attività tiroidea	Di 9 pazienti, circa un quinto (22%) avevano GHD	Di 16 pazienti, 2 avevano il diabete, un terzo (30%) ipoglicemia e circa un quinto (19%) dislipidemia	Di 25 uomini, quasi la metà (40%) aveva ipogonadismo	Di 15 pazienti, il 13% aveva una bassa densità minerale ossea

* Diversi studi utilizzano diversi criteri biochimici.

\$ Sono stati definiti come adulti le persone in post-pubertà. Dei 42 pazienti dello studio, 26 erano di 18 anni o più vecchi.

Il sospetto GHD (deficit di GH) è definito da scarsa crescita, bassi livelli di IGF-1, e/o bassi livelli di IGFBP3.

Abbreviazioni: NIH: National Institutes of Health. CCHMC: Cincinnati Children's Hospital Medical Center,

Questi pazienti presentano tipicamente elevati livelli di TSH e T4 libera bassa^(2,7) (Tabella 4). In uno studio, un basso picco di stimolazione del GH è stato osservato in un piccolo numero (6 su 16) di adulti con AF^(2,7). L'ipogonadismo associato a testicoli piccoli era presente in almeno la metà (50%) degli uomini con la AF e l'ipogonadismo era presente in un terzo (30%) delle donne con la AF. Come menzionato in precedenza in questo capitolo, molte donne con AF hanno una menopausa precoce.

Uno studio ha evidenziato una diminuzione della BMD in 12 su 13 adulti con AF; su 8 donne con diminuzione della BMD, 7 avevano insufficienza ovarica prematura e menopausa precoce⁽²⁾. Tuttavia, la BMD non era corretta per l'altezza in questo studio e la BMD misurata poteva aver sottovalutato la BMD volumetrica in alcuni individui con bassa statura le cui ossa erano probabilmente più piccole rispetto a quelle degli altri partecipanti⁽⁶²⁾. Non è chiaro se la BMD negli adulti con la AF deve essere sempre corretta per l'altezza. La correlazione del rischio di frattura con la BMD corretta per l'altezza non è ancora nota nei pazienti con AF. Inoltre, molti pazienti adulti con l'AF hanno ipogonadismo e altre carenze endocrine e sono stati sottoposti a HSCT, tutte cose che possono incidere sulla salute dell'osso e provocare lo sviluppo precoce di osteoporosi.

I farmaci e i trattamenti che incidono sulla funzione endocrina

Terapia con androgeni

La terapia con androgeni è utilizzata per migliorare la conta delle cellule ematiche nei pazienti con AF e può provocare effetti collaterali sul sistema endocrino che devono essere monitorati.

Gli androgeni possono migliorare i tassi di crescita, ma spesso accelerano la maturazione delle cartilagini di crescita, che riduce il tempo disponibile per la crescita nell'infanzia.

I bambini trattati con androgeni sembrano crescere bene, ma la loro potenziale altezza da adulti può declinare a causa di una rapida maturazione ossea e prematura fusione delle piastre cartilaginee al termine delle ossa lunghe, noto come epifisi di fusione.

L'uso degli androgeni può anche causare una certa virilizzazione sia nei maschi che nelle femmine.

L'impatto della terapia con androgeni su altezza e maturazione ossea deve essere discusso con la famiglia della paziente.

Prima di iniziare la terapia con androgeni, una radiografia per valutare l'età ossea deve essere eseguita.

Durante la terapia con androgeni, l'età ossea deve essere rivalutata periodicamente e può essere controllato ogni 6-12 mesi.

La terapia trasfusionale multipla

Le trasfusioni ripetute di globuli rossi concentrati possono influire sulla funzione endocrina causando il sovraccarico di ferro (vedere capitolo 3). L'accumulo di ferro nelle ghiandole endocrine può influire sulla funzione ovarica e testicolare, contribuire al diabete, causare ipotiroidismo primitivo, iperparatiroidismo, o disfunzione ipofisaria.

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Il trapianto è intrinsecamente associato ad uno stato di malattia. La malattia non è un momento ottimale per valutare le concentrazioni ormonali; la tiroide, l'ormone della crescita, la funzione gonadica, la nutrizione e la regolazione della glicemia sono spesso alterati durante questo periodo.

I trattamenti e la radioterapia utilizzati durante l'HSCT rischiano di aggravare il rischio intrinseco di disturbi endocrini del paziente e causare disturbi della crescita come conseguenza del GHD, dell'ipotiroidismo, dell'insufficienza gonadica e della diminuzione della densità ossea.

Pertanto, i pazienti con AF che subiscono HSCT devono essere attentamente monitorati per le eventuali alterazioni ormonali.

Alcune delle linee guida sono descritte a grandi linee sul sito web del Children's Oncology Group sul follow-up a lungo termine, disponibile all'indirizzo: <http://www.survivorshipguidelines.org>.

Come le terapie specifiche influiscono sul sistema endocrino: esempi

Il **busulfano** può influire negativamente sulla funzione tiroidea⁽⁶³⁾ e a volte sulla crescita^(64,65). È altamente tossico per le gonadi e può portare a insufficienza gonadica, particolarmente nelle femmine^(66,67).

La **ciclofosfamide** ha un noto effetto dose correlato sulla funzione gonadica sia nei maschi che nelle femmine, in particolare quando utilizzati in combinazione con busulfan⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾.

I **glucocorticoidi** possono portare ad un aumento dell'appetito, aumento di peso, resistenza all'insulina e iperglicemia, creando talvolta la necessità di terapia insulinica. L'uso prolungato di glucocorticoidi può provocare un'arresto della crescita lineare ed una pubertà ritardata. I glucocorticoidi alterano la mineralizzazione ossea⁽⁷²⁾.

Il **metotrexato** aumenta il rischio di perdita di tessuto osseo^(73,74).

L'**irradiazione corporea totale (TBI)** aumenta il rischio di ipotiroidismo primario^(75,76), alterazioni della crescita^(64,77), ipogonadismo^(71,78), e scarsa mineralizzazione ossea^(79,80).

La **metoclopramide** aumenta i livelli della prolattina. Ciò può causare perdite di fluido dalle mammelle, note come galattorrea e alterazione della funzione tiroidea o dello sviluppo puberale.

La **terapia anticonvulsivante** è possibile che alteri la funzione tiroidea. Alcuni anticonvulsivanti quali il valproato, possono portare ad aumento di peso e alterata funzione ovarica.

Conclusioni

I problemi endocrini sono comuni nei pazienti con AF. Questi pazienti sono spesso, anche se non sempre più bassi rispetto alla popolazione in generale. Gli individui con AF possono avere una ridotta secrezione di GH, ipotiroidismo, anormale omeostasi del glucosio nelle cellule beta pancreatiche con carente secrezione di insulina e/o insulino-resistenza. La pubertà, la funzione gonadica e la fertilità possono essere interessate da anomalie in questi pazienti. I bambini con AF tendono ad avere una normale mineralizzazione ossea. Negli adulti non è chiaro se la BMD, che di solito è bassa, deve essere corretta per l'altezza e, se tali misure sono correlate al rischio di fratture ossee. Tuttavia, l'alta incidenza di disfunzioni endocrine, soprattutto l'ipogonadismo, l'uso corticosteroidi e il trapianto possono predisporre gli adulti con AF all'osteoporosi.

L'origine dei disturbi endocrini in pazienti con AF rimane poco chiara. L'ipotiroidismo è generalmente accompagnato da elevati livelli di TSH e quindi sembra nascere da problemi di tiroide, sebbene la disregolazione ipotalamo-ipofisaria porta ad una produzione anomala centrale di TSH in alcuni pazienti. L'iperglicemia/iperinsulinemia si ritiene in generale che derivino dalla disfunzione delle cellule beta del pancreas, ma l'insulino-resistenza e la sindrome metabolica

sono comuni anche in pazienti con AF. Al contrario, l'insufficienza di GH probabilmente deriva da problemi di ipotalamo e ipofisi.

Attualmente, una cause unica di tutte queste endocrinopatie non è nota. È possibile che le cellule deputate alla secrezione endocrina siano danneggiate da un eccessiva ossidazione per l'insufficienza dei meccanismi di riparazione del DNA nei pazienti con AF. Inoltre, i trattamenti utilizzati nei pazienti con AF come gli androgeni, i glucocorticoidi, la chemioterapia, o la radioterapia pretrapianto possono contribuire a creare la disfunzione endocrina.

Gli individui con la AF deve essere seguiti per le più comuni anomalie endocrine, inclusi i disturbi della crescita, ipotiroidismo, ipogonadismo, e anomalie del glucosio e dell'insulina. Il team multidisciplinare che ha in cura paziente dovrebbe includere anche un endocrinologo per poter seguire la gestione delle malattie endocrine.

Commissione del Capitolo

Neelam Giri, MD, Tony Hollenberg, MD, Maya Lodish, MD, Anna Petryk, MD, Susan R. Rose, MD, Meilan M. Rutter, MB, BCh, Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS, e Costantino A. Stratakis, MD, DSc*

* Presidente della Commissione

Bibliografia

1. Wajnrajch MP, *et al.* (2001): Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*, 107 (4): 744-754.
2. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA (2007): Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (7): 2624-2631.
3. Sherafat-Kazemzadeh R, *et al.* (2007): Small pituitary size in children with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer*, 49 (2): 166-170.
4. Elder DA, *et al.* (2008): Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion. *Pediatr Blood Cancer*, 51 (2): 256-260.
5. Eyal O, Blum S, Mueller R, Smith FO, Rose SR (2008): Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi anemia and borderline thyroid function. *Pediatr Blood Cancer*, 51 (5): 652-656.
6. Polgreen LE, *et al.* (2009): First phase insulin release and glucose tolerance in children with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 53 (2): 191-196.
7. Rose SR, *et al.* (2012): Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer*, 59 (4): 690-696.
8. Petryk A, *et al.* (2006): Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (3): 899-905.
9. Rose SR, *et al.* (2011): Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer*, 57 (6): 1034-1038.
10. Gluckman E, *et al.* (1995): Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood*, 86 (7): 2856-2862.

11. Morrell D, Chase CL, Kupper LL, Swift M (1986): Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families. *Diabetes*, 35 (2): 143-147.
12. Pagano G, Yousoufian H (2003): Fanconi anaemia proteins: major roles in cell protection against oxidative damage. *BioEssays*, 25 (6): 589-595.
13. Lenzen S, Drinkgern J, Tiedge M (1996) Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Rad Biol Med* 20(3):463-466.
14. Sigfrid LA, *et al.* (2004): Antioxidant enzyme activity and mRNA expression in the islets of Langerhans from the BB/S rat model of type 1 diabetes and an insulin-producing cell line. *J Mol Med (Berl)*, 82 (5): 325-335.
15. Rose SR (2010): Improved diagnosis of mild hypothyroidism using time-of- day normal ranges for thyrotropin. *J Pediatr*, 157 (4): 662-667; 667 e661.
16. Baloch Z, *et al.* (2003): Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 13 (1): 3-126.
17. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE (2007): National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (11): 4236-4240.
18. Wartofsky L, Dickey RA (2005) The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (9): 5483-5488.
19. Pochedly C, Collipp PJ, Wolman SR, Suwansirikul S, Rezvani I (1971): Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. *J Pediatr*, 79 (1): 93-96.
20. Aynsley-Green A, Zachmann M, Werder EA, Illig R, Prader A (1978): Endocrine studies in Fanconi's anaemia. Report of 4 cases. *Arch Dis Child*, 53 (2): 126-131.
21. Zachmann M, Illig R, Prader A (1972): Fanconi's anemia with isolated growth hormone deficiency. *J Pediatr*, 80 (1): 159-160.
22. Nordan UZ, Humbert JR, MacGillivray MH, Fitzpatrick JE (1979): Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. *Am J Dis Child*, 133 (3): 291-293.
23. Dupuis-Girod S, Gluckman E, Souberbielle JC, Brauner R (2001): Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. *J Pediatr*, 138 (1): 129-133.
24. Marin G, *et al.* (1994): The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine- insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*, 79 (2): 537-541.
25. Martinez AS, *et al.* (2000): Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (11): 4168-4172.
26. Petryk A, *et al.* (2013): Blunted response to a growth hormone stimulation test is associated with unfavorable cardiovascular risk factor profile in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*, 60 (3): 467-473.
27. Kargi AY, Merriam GR (2012) Testing for growth hormone deficiency in adults: doing without growth hormone-releasing hormone. *Cur Opin Endocrin Diab Obesity*, 19 (4): 300-305.
28. Anonymous (2000): Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (11): 3990-3993.
29. Wilson TA, *et al.* (2003): Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr*, 143 (4): 415-421.

30. Papadimitriou A, Urena M, Hamill G, Stanhope R, Leiper AD (1991): Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation. *Arch Dis Child*, 66 (6): 689-692.
31. Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, Leiper AD (1993) Growth following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. *Eur J Ped*, 152 (11): 888-892.
32. Brauner R, *et al.* (1997): Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation. *J Pediatr*, 130 (5): 785-792.
33. Cohen A, *et al.* (1999): Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. *Blood*, 93 (12): 4109-4115.
34. Sanders JE, *et al.* (2005): Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood. *Blood*, 105 (3): 1348-1354.
35. Huma Z, Boulad F, Black P, Heller G, Sklar C (1995): Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia. *Blood*, 86 (2): 819-824.
36. Frisk P, Arvidson J, Gustafsson J, Lonnerholm G (2004): Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Mar Transpl*, 33 (2): 205-210.
37. Swift M (1971) Fanconi's anaemia in the genetics of neoplasia. *Nature*, 230 (5293): 370-373.
38. Auerbach AD, Allen RG (1991): Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet Cytogenet*, 51 (1): 1-12.
39. Butturini A, *et al.* (1994): Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*, 84 (5): 1650-1655.
40. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P (2007): Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res*, 68 Suppl 5: 41-47.
41. Kemp SF, *et al.* (2005): Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (9): 5247-5253.
42. Quigley CA, *et al.* (2005): Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (9): 5188-5196.
43. Bowlby DA, Rapaport R (2004): Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2 Suppl 1: 68-77.
44. Harris M, Hofman PL, Cutfield WS (2004): Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. *Paediatr Drugs*, 6 (2): 93-106.
45. Gibney J, Johannsson G (2004): Safety of growth hormone replacement therapy in adults. *Expert Opin Drug Saf*, 3 (4): 305-316.
46. Ergun-Longmire B, *et al.* (2006): Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (9): 3494-3498.
47. Sklar CA, *et al.* (2002): Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (7): 3136-3141.
48. Trivin C, *et al.* (2007): Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia. *Growth Horm IGF Res*, 17 (2): 122-129.
49. Lamine F, *et al.* (2008): Growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption in Fanconi anemia. *Ann Endocrinol (Paris)*, 69 (1): 63-68.
50. Massa GG, Heinrichs C, Vamos E, Van Vliet G (2002): Hypergonadotropic hypogonadism in a boy with Fanconi anemia with growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption. *J Pediatr*, 140 (2): 277.

51. Yanovski JA, *et al.* (2003): Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *The New England Journal of Medicine*, 348 (10): 908-917.
52. Alter BP, *et al.* (1991): Fanconi's anaemia and pregnancy. *British Journal of Haematology*, 77 (3): 410-418.
53. Larder R, Chang L, Clinton M, Brown P (2004): Gonadotropin-releasing hormone regulates expression of the DNA damage repair gene, Fanconi anemia A, in pituitary gonadotroph cells. *Biol Reprod*, 71 (3): 828-836.
54. Cheng NC, *et al.* (2000): Mice with a targeted disruption of the Fanconi anemia homolog Fanca. *Hum Mol Genet*, 9 (12): 1805-1811.
55. Nadler JJ, Braun RE (2000): Fanconi anemia complementation group C is required for proliferation of murine primordial germ cells. *Genesis*, 27 (3): 117-123.
56. Zemel BS, *et al.* (2010): Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (3): 1265-1273.
57. Perkins JL, *et al.* (2007): Long-term follow-up of children who underwent hematopoietic cell transplant (HCT) for AML or ALL at less than 3 years of age. *Pediatr Blood Cancer*, 49 (7): 958-963.
58. Dvorak CC, *et al.* (2011): NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, and reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17 (12): 1725-1738.
59. Pulsipher MA, *et al.* (2012): National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18 (3): 334-347.
60. Holick MF, *et al.* (2011): Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (7): 1911-1930.
61. Ward L, *et al.* (2007): Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*, (4): CD005324.
62. Pors Nielsen S, *et al.* (1998): Diagnosis of osteoporosis by planar bone densitometry: can body size be disregarded? *Br J Radiol*, 71 (849): 934-943.
63. Sanders JE, *et al.* (2009): Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood*, 113 (2): 306-308.
64. Wingard JR, *et al.* (1992): Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation. *Blood*, 79 (4): 1068-1073.
65. Giorgiani G, *et al.* (1995): Role of busulfan and total body irradiation on growth of pre-pubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone. *Blood*, 86 (2): 825-831.
66. Sanders JE (1999): Growth and development after hematopoietic cell transplantation. *Hematopoietic Cell Transplantation*, 2nd ed, eds Thomas ED, Blume KG, and Forman SJ (Blackwell Science, Inc., Malden, MA), pp 764-775.
67. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougnères PF (1998): Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Mar Transplant*, 22 (10): 989-994.
68. Dvorak CC, *et al.* (2011): NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid

- dysfunction, growth impairment, bone health, and reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17 (12): 1725-1738.69.
- Sanders JE, *et al.* (2011): Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*, 118 (5): 1421-1428.
70. Sanders JE, *et al.* (1985): Marrow transplant experience in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of factors associated with survival, relapse, and graft-versus-host disease. *Med Pediatr Oncol*, 13 (4): 165-172.
71. Sanders JE (2008): Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Mar Transpl*, 41 (2): 223-227.
72. Petryk A, *et al.* (2006): Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (3): 899-905.
73. Schwartz AM, Leonidas JC (1984): Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol*, 11 (1): 13-16.
74. Chaiban J, *et al.* (2009): Modeling pathways for low bone mass in children with malignancies. *J Clin Densitom*, 12 (4): 441-449.
75. Sanders JE (1991): Endocrine problems in children after bone marrow transplant for hematologic malignancies. The long-term follow-up team. *Bone Mar Transpl*, 8 Suppl 1:2-4.
76. Berger C, *et al.* (2005): Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Mar Transpl*, 35 (10): 991-995.
77. Sanders JE, *et al.* (1986): Growth and development following marrow transplantation for leukemia. *Blood*, 68 (5): 1129-1135.
78. Sanders JE, *et al.* (1996): Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*, 87 (7): 3045-3052.
79. Castaneda S, *et al.* (1997): Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation. *Calcif Tissue Int*, 60 (4): 343-347.
80. Mostoufi-Moab S, *et al.* (2012): Bone density and structure in long-term survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res*, 27 (4): 760-769.

Anomalie dell'udito e dell'orecchio nell'Anemia di Fanconi

Introduzione

Le anomalie dell'orecchio e dell'udito sono frequenti nei pazienti affetti da Anemia di Fanconi (AF). Circa 3 pazienti ogni 20 affetti da AF presentano malformazioni delle orecchie⁽¹⁾ e la prevalenza della perdita dell'udito in questi pazienti varia dall'11% fino al 50%⁽²⁻³⁾. Anche se la perdita dell'udito nei pazienti con AF è tipicamente lieve, può compromettere però la capacità di comunicazione ed interferire con lo sviluppo del linguaggio e dell'apprendimento.

Questo capitolo descrive la normale anatomia e funzione dell'orecchio, i problemi comuni relativi ad orecchio ed udito nei pazienti con AF, i sistemi di amplificazione, gli strumenti chirurgici, la valutazione di routine dell'udito e le risorse utili per i non udenti.

In questo capitolo, in particolare, si esaminano le seguenti tre principali problematiche dei pazienti affetti da AF:

- Anomalie dell'anatomia e della funzione dell'orecchio.
- La perdita dell'udito.
- Le turbe dell'apprendimento e dello sviluppo del linguaggio e delle capacità di comunicazione, in seguito alla perdita dell'udito.

Il team medico che si occupa della cura dell'orecchio e dell'udito dovrebbe includere un otorinolaringoiatra (esperto dell'orecchio), **audiologo** (specialista dell'audizione) e, se necessario, un **logopedista**. Questo team dovrebbe lavorare in stretta collaborazione con gli altri specialisti dell'AF, coordinati dal medico responsabile, che di solito è un ematologo/oncologo.

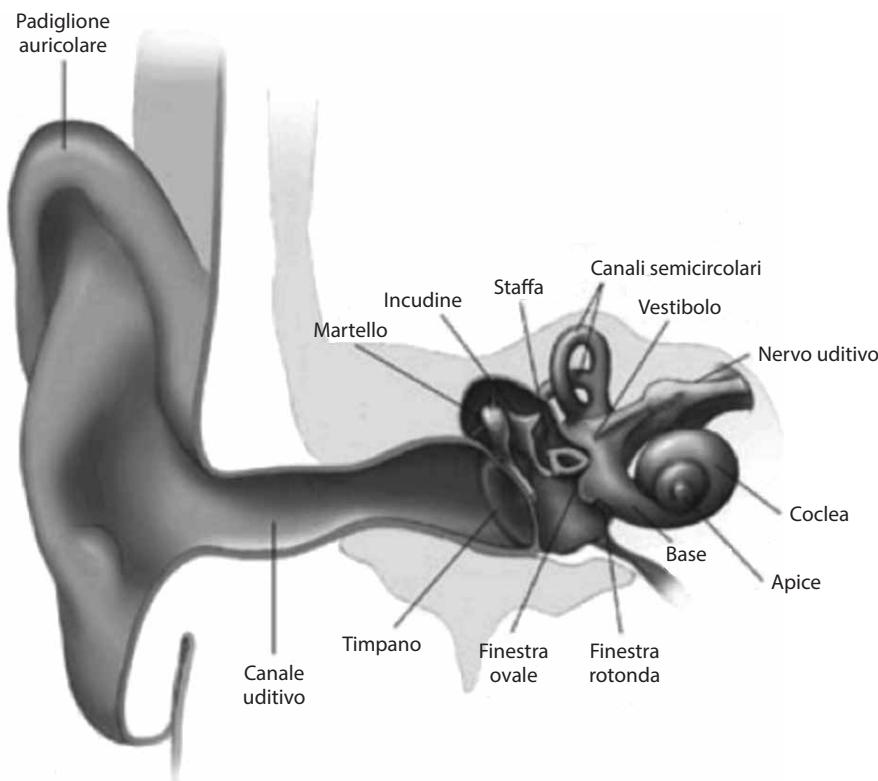
L'anatomia e la funzione dell'orecchio

L'orecchio è costituito da tre sezioni principali: orecchio esterno, medio e interno (Figura 1).

Le due parti principali dell'orecchio esterno sono il padiglione auricolare ed il canale uditivo. Il padiglione auricolare raccoglie le onde sonore e le dirige verso il canale uditivo ed il timpano.

L'orecchio medio è costituito dal timpano il quale è anche noto come membrana timpanica, e da tre piccole ossa conosciute come catena degli ossicini, chiamate comunemente martello, incudine e staffa.

Il martello è fissato al timpano, la staffa è collegata all'orecchio interno e l'incudine si trova in mezzo ed insieme agli altri due fa vibrare la catena degli ossi-



Fonte: <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/Pages/noise.aspx>

Figura 1 - Anatomia dell'orecchio.

cini, convertendo l'energia sonora in energia meccanica che viene trasmessa ai fluidi dell'orecchio interno (Figura 1).

L'orecchio interno si compone di due parti: il sistema dell'equilibrio chiamato apparato vestibolare, che comprende i canali semicircolari, il vestibolo (utricolo e saccule) e l'organo sensoriale dell'udito, noto come la coclea.

La coclea ha la forma di una lumaca ed è formato da tessuti e fluidi.

Le onde sonore entrano nel canale uditivo e fanno vibrare il timpano come un tamburo.

Le vibrazioni spostano la catena degli ossicini, che amplificano il suono e lo trasmettono all'orecchio interno. Quando la staffa vibra contro l'orecchio interno, il fluido all'interno della coclea si sposta e stimola le migliaia di piccole strutture sensoriali dette cellule ciliare che rivestono la superficie interna della coclea. Le cellule ciliare trasformano le vibrazioni sonore in impulsi elettrici che viaggiano lungo il nervo acustico dalla coclea fino al cervello. Il cervello traduce questi segnali e ci permette di comprendere un discorso e riconoscere diversi suoni. I suoni possono variare in termini di intensità (volume) e frequenza (tono).

Tipo e grado di perdita dell'udito

Ci sono tre forme principali di perdita dell'udito:

- **Perdita dell'udito conduttiva.** Causato da patologie legate alla non corretta trasmissione delle onde sonore provenienti dall'orecchio medio e/o esterno all'orecchio interno. La perdita dell'udito conduttiva può essere causata, tra le altre condizioni, dalla presenza di fluido nell'orecchio medio, da un'infezione dell'orecchio medio, da un accumulo eccessivo di cerume nell'orecchio esterno o da una perforazione del timpano. Anche se rara, la perdita dell'udito conduttiva può anche essere causata da malformazioni della catena degli ossicini, l'assenza del canale uditivo alla nascita, o la limitazione del movimento degli ossicini dovuta alla formazione di tessuto di cicatrizzazione anomalo oppure di osso.
- **Perdita dell'udito neurosensoriale.** Tipicamente si verifica quando le cellule ciliate dell'orecchio interno sono danneggiate e non sono in grado di trasformare le onde sonore in segnali elettrici. Le cause più comuni di perdita di udito neurosensoriale comprendono la predisposizione genetica, il processo di invecchiamento, l'eccessiva esposizione a suoni forti e l'assunzione di alcuni farmaci, come alcuni agenti chemioterapici o alcuni antibiotici per via endovenosa. La perdita di udito neurosensoriale può anche risultare da danni o assenza congenita del nervo acustico.
- **Perdita dell'udito mista.** È una combinazione di perdita dell'udito conduttiva e perdita di udito neurosensoriale per problemi dell'orecchio medio, orecchio esterno e orecchio interno e/o dei nervi acustici.

Qualsiasi paziente perda l'udito deve essere indirizzato da un audiometrista che può eseguire una valutazione audiologica di base con un test (audiogramma) per determinare:

- Il **grado** di perdita dell'udito, un indicatore di quanta perdita di udito vi sia.
- Il **tipo** di perdita dell'udito (conduttiva, neurosensoriale o mista).
- La **configurazione** della perdita dell'udito attraverso la valutazione di tutti i range di frequenza del suono.

Ci sono diversi metodi di misurazione che, in generale, identificano il grado, il tipo e la configurazione della perdita dell'udito. Questi metodi includono le prove audiologiche comportamentali, le fotoemissioni acustiche ed i tests di risposta uditiva evocata tronco-encefalici (ABR, a volte denominato BAER).

► È bene sapere

Un **decibel** è la misura dell'intensità sonora.

Suoni bassi corrispondono a bassi livelli di decibel (ad es., 0-15 dB HL).

Suoni alti corrispondono ad alti livelli di decibel (ad es., 90 dB HL).

L'udito può essere valutato a qualsiasi età; tuttavia, l'età del paziente e la capacità di cooperare, determinano quali siano i metodi più appropriati. Diversi tipi di tests e tests ripetuti possono essere necessari per esaminare l'udito dei bambini più piccoli.

Per valutare il grado di perdita dell'udito, un audiologo esegue il test dell'udito per identificare il suono di livello più debole che una persona è in grado di rilevare, noto come soglia audiometrica, per una serie di frequenze. In un test audiometrico, la sensibilità dell'udito è misurata in decibel (dB HL).

Coloro che hanno un udito normale sono in grado di sentire suoni deboli valutati da 0-15 dB HL.

Il grado di perdita di udito è classificato a seconda della gravità:

- **Lieve perdita di udito.** Il suono percepito dal paziente varia da 16-25 dB HL.
- **Lieve perdita di udito.** il suono più debole percepito dal paziente varia da 26-40 dB HL.
- **Perdita moderata.** Il suono più debole percepito dal paziente varia da 41-70 dB HL.
- **Una grave perdita di udito.** Il suono più debole percepito dal paziente varia da 71-90 dB HL.
- **Profonda perdita di udito.** il suono più debole percepito dal paziente è più di 90 dB HL.

Anche una minima perdita dell'udito nel bambino può avere un impatto negativo sul suo sviluppo sia scolare e sociale.

Una perdita dell'udito di grado lieve può rendere difficile la comprensione di un discorso se non si è a distanza non ravvicinata, o è coperto da rumori di fondo.

Una perdita dell'udito moderata o grave pregiudica la capacità di comprendere un discorso in tutte le sue condizioni e può influenzare in modo significativo l'apprendimento, lo sviluppo del linguaggio e le capacità di linguaggio a meno che non sia diagnosticata e trattata dai 6 mesi di età⁽⁴⁾.

Segni e sintomi a carico dell'orecchio e del sistema uditivo

Eventuali anomalie nei pazienti con AF

Nella letteratura medica sono stati segnalati solo pochi casi di anomalie dell'orecchio e dell'udito tra i pazienti con AF.

Per esaminare sistematicamente e definire le eventuali anomalie dell'orecchio e dell'udito nei pazienti con AF, un team di ricercatori del National Institutes of Health di Bethesda, ha condotto uno studio arruolando 31 pazienti affetti da AF che avevano un'età compresa tra i 3 e i 56 anni⁽⁵⁾.

Di 62 orecchie in 31 pazienti, 4 orecchie in 4 pazienti affetti da AF sono state escluse dallo studio perché avevano subito un intervento chirurgico all'orecchio. Pertanto, i risultati dello studio riflettono i dati ottenuti da 58 orecchie.

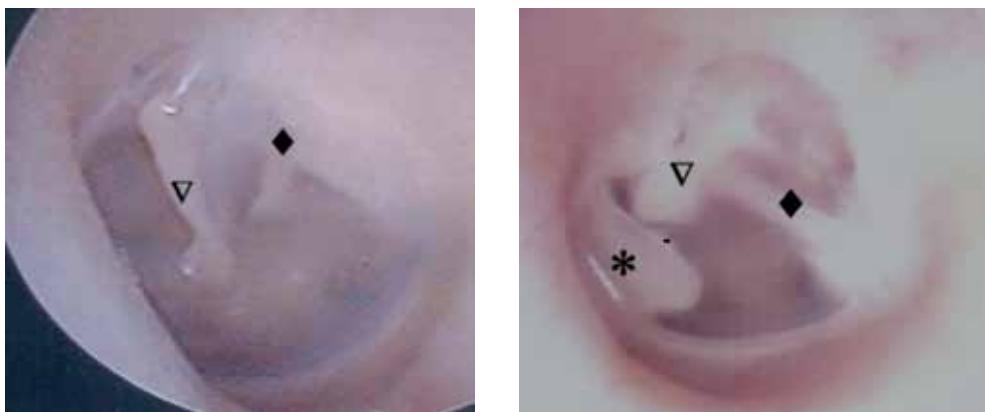


Figura 2 - Il timpano di un individuo sano (*a sinistra*) e di un paziente con AF (*a destra*) e isolotti ossei anomali (*), manubrio (▽), nervo della corda del timpano (◆).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a test audiometrici e alla valutazione delle orecchie, naso e gola. Un esame microscopico di 54 orecchie ha rivelato anomalie in 31 orecchie (57%), ed un caso di assenza del canale uditivo in un orecchio. Sono state ritrovate anomalie anche a carico del timpano, incluso un timpano piccolo, un martello corto insolitamente posizionato sul timpano, e la presenza di alcuni isolotti di osso anomalo sotto il timpano (Figura 2).

È stato possibile raccogliere informazioni audiologiche complete in 52 orecchie. Una perdita dell'udito è stato rilevata in 24 orecchie (46%) e la maggioranza di essa è stata classificata come di grado lieve. Le rimanenti 28 orecchie avevano un udito normale. La tipologia più comune di perdita dell'udito è stata quella conduttiva, che è stata riscontrata in 11 orecchie o 46%. Un ulteriore dato ritrovato in 8 orecchie (33%) è stata la presenza di perdita di udito di tipo conduttivo subclinica, per cui la soglia uditiva era entro i limiti normali, ma c'era ancora l'evidenza di una componente conduttiva. La perdita di udito di tipo neurosensoriale (trovato in 3 orecchie, o 13%) ed una perdita di udito di tipo mista (trovato in 2 orecchie, o 8%) erano meno comunemente osservate. Questi risultati suggeriscono che il tipo più comune di disfunzione uditiva nei pazienti affetti da AF è una lieve perdita dell'udito di tipo conduttivo e questo è probabilmente dovuto ad un anomalo sviluppo del timpano, della catena degli ossicini, o ad entrambe le problematiche.

In sintesi, da questo studio è emerso che la perdita dell'udito era presente in quasi la metà delle orecchie (24 su 52) dei pazienti affetti da AF e la maggior parte delle orecchie aveva una perdita dell'udito (19 su 24 o 79%) di tipo conduttivo o conduttivo subclinico.

Delle 54 orecchie che hanno subito un esame microscopico, il 57% era affetto da anomalie congenite della membrana timpanica e degli ossicini dell'orecchio medio. L'incidenza della perdita dell'udito e delle malformazioni congenite dell'orecchio osservata in questo studio è molto più alta rispetto a quanto

riportato in precedenza⁽¹⁻³⁾. I risultati dello studio suggeriscono che queste anomalie possono essere presenti anche se l'udito è normale o solo di poco ridotto.

Le conseguenze della perdita dell'udito

La perdita dell'udito negli adulti può compromettere la capacità di comunicazione soprattutto se l'ambiente non è favorevole all'ascolto. Può inoltre creare la difficoltà a partecipare ad una conversazione e la tendenza ad evitare incontri e può causare stanchezza se sono necessari indizi visivi e contestuali per colmare le lacune tra ciò che è stato detto e ciò che è stato ascoltato.

I bambini usano il loro udito per sviluppare la capacità di parlare, la lingua e le capacità di comunicazione e per facilitare l'apprendimento. Di conseguenza, la perdita dell'udito può interferire con lo sviluppo del linguaggio e dell'apprendimento. Anche una perdita lieve o moderata dell'udito rende difficile ascoltare un insegnante o i compagni che non sono nelle vicinanze, soprattutto in ambienti con molto rumore di fondo, tipico l'esempio della classe.

Una perdita dell'udito non trattata può causare ritardo nello sviluppo del linguaggio e lacune in materia di apprendimento.

Anche se la perdita dell'udito si verifica soltanto in un orecchio e l'altro orecchio è normale, un bambino può avere problemi nel sentire a scuola o in altre situazioni con conseguenze sui rapporti interpersonali e sulla carriera scolastica^(6,7,8,9).

Individuazione precoce e trattamento per i bambini con anomalie dell'udito

I bambini con diagnosi di AF dovrebbero essere sottoposti a valutazioni complete delle orecchie e dell'udito da parte di un otorinolaringoiatra e di un audiologo, rispettivamente. I recenti test di screening neonatali per la valutazione dell'udito possono non rilevare deficit di grado lieve, pertanto, tutti i bambini affetti da AF, inclusi quelli ai quali non è stata diagnosticata una perdita di udito alla nascita, dovrebbero essere sottoposti ad un test audiologico durante il follow up della propria patologia. La perdita dell'udito se viene identificata e trattata il prima possibile avrà meno effetti permanenti gravi. La ricerca ha dimostrato che la sua precoce individuazione ed una terapia idonea (ad es. terapia del linguaggio, dispositivi di amplificazione, interventi educativi) entro i primi 6 mesi di vita può alleviare gli effetti negativi del deficit uditivo a lungo termine su apprendimento e sviluppo del linguaggio⁽⁹⁾.

I bambini con delle difficoltà dell'udito spesso richiedono una qualche forma di educazione speciale o servizi dedicati⁽¹⁰⁾. Per quanto riguarda la realtà negli Stati Uniti (Ndt), la IDEA (Individuals with Disabilities Education Act), parte B, provvede ad inviare un piano educativo individuale (IEP) agli studenti con difficoltà che hanno bisogno di un programma educativo speciale. Questo documento descrive in dettaglio gli obiettivi educativi per il bambino e specifica i

servizi che saranno messi in atto in ambiente scolastico. La Parte C dell'IDEA descrive l'intervento dei servizi disponibili per i bambini ed i neonati dalla nascita fino all'età di 3 anni, e lo sviluppo di un piano di assistenza personalizzato per la Famiglia (IFSP). Questo documento definisce i servizi necessari per il bambino e la sua famiglia per migliorare lo sviluppo del bambino. I servizi devono essere forniti in un ambiente familiare al bambino, che può includere la propria casa o lo stesso centro di assistenza per l'infanzia.

L'intervento tempestivo ed i gruppi di sostegno a scuola dovrebbero collaborare con gli operatori sanitari come audiologi e logopedisti, per identificare le necessità scolastiche e gli interventi da adottare. La legge sulla Riabilitazione comma 504 contiene i provvedimenti/le disposizioni per tutti quei bambini in età scolare che sono affetti da problemi dell'udito, inclusi gli alloggi e gli apparecchi acustici, per poter accedere al curriculum scolastico, ma che non hanno bisogno di un insegnamento speciale o di servizi terapeutici⁽¹²⁾. Inoltre questa legge regolamenta la sistemazione sul posto di lavoro, che va opportunamente ricercato per i lavoratori con problemi di udito.

Qui di seguito elencati gli esempi di presidi o servizi di educazione speciale che una scuola di bambini con problemi di udito può richiedere:

- Posti a sedere in aula vicino al maestro e con una chiara visione dell'insegnante in volto.
- Apparecchio acustico.
- Modifiche alla classe per migliorare l'acustica.
- Logopedia e terapia del linguaggio.
- Formazione audiologica per spiegare agli insegnanti l'impatto della perdita dell'udito sul rendimento scolastico e per suggerire le strategie di comunicazione.
- Incontri con uno specialista, come un insegnante dedicato ai non udenti o un insegnante di educazione speciale, cioè un insegnante di sostegno.

Amplificazione

Se in un bambino o un adulto viene fatta diagnosi di perdita dell'udito, l'audiologo deve valutare se il paziente ha necessità di utilizzare apparecchi acustici e/o altri dispositivi di assistenza all'udito (vedi sotto). Diverse tipologie di dispositivi sono disponibili. L'audiologo esprimerà il proprio giudizio riguardo il dispositivo più appropriato in base allo stile di vita del paziente, il tipo e il grado di perdita dell'udito e l'ambiente in cui il dispositivo verrà utilizzato. Per esempio, un bambino in età scolare può aver bisogno di alcune funzioni del dispositivo diverse rispetto a quelle di un adulto nel mondo del lavoro.

Gli apparecchi acustici

Gli apparecchi acustici sono dispositivi che rendono i suoni più forti e sono indossati all'interno o dietro l'orecchio. Gli apparecchi acustici possono essere

efficaci per tutti i tipi di perdita dell'udito (conduttiva, neurosensoriale o mista) e quasi tutti i gradi di perdita dell'udito. Gli apparecchi acustici possono essere utilizzati da pazienti di tutte le età, anche dai neonati nei loro primi mesi di vita⁽¹³⁾. L'audioprotesista o audiologo deve essere in grado di programmare gli apparecchi acustici nel modo più idoneo, in base al grado e alla tipologia della perdita dell'udito e può riprogrammare successivamente il dispositivo se l'udito del paziente cambia. Gli apparecchi acustici differiscono in tecnologia, dimensioni, potenza e disponibilità di funzioni speciali, ma tutti hanno le seguenti componenti:

- Una piccola batteria che alimenta l'apparecchio acustico.
- Un microfono che capta il suono.
- Un amplificatore che aumenta ed incrementa i suoni che non sono udibili al soggetto con problemi di udito.
- Un ricevitore (o altoparlante) che libera il suono amplificato nell'orecchio.

Un neonato o un bambino con perdita dell'udito verrà dotato di un apparecchio acustico posizionato dietro l'orecchio ed avrà la possibilità di utilizzare altri dispositivi se sarà necessario. L'apparecchio dirige il suono captato dal microfono ed amplificato nel canale auricolare attraverso la chiocciola, un auricolare sagomato su misura per ciascun orecchio. I bambini richiedono una sostituzione frequente della loro chioccola-come (spesso ogni 2-4 settimane durante il primo anno di vita, ogni 1,5-4 mesi nella prima infanzia, e ogni 6 mesi fino ad un anno quando sono adolescenti, a causa della continua crescita dei condotti uditivi).

Dispositivi di ausilio acustico

I dispositivi di ausilio acustico (ALDs) aiutano i soggetti non udenti nella comunicazione quotidiana. Essi possono essere utilizzati da soli o in combinazione con altri apparecchi acustici. Gli ALDs sono generalmente utilizzati solo per l'ascolto di specifiche situazioni, come ad esempio gli ambienti con molto rumore di fondo (ad esempio, aule scolastiche, ristoranti, cinema e le aule di conferenza). Il tipo più comune di ALD, noto come sistema modulato nella frequenza (FM), cattura il suono di interesse utilizzando un microfono (che è spesso indossato da un oratore come ad esempio un insegnante) e lo trasmette in modalità wireless, come un segnale radio FM, al ricevitore utilizzato dall'ascoltatore. Il ricevitore può essere integrato in un apparecchio acustico o utilizzato come lettore a se stante simile a un lettore musicale personale. Se utilizzato in una classe, ad esempio, il dispositivo porta la voce del maestro direttamente all'orecchio dello studente a un volume costante che è al di sopra del rumore di fondo, indipendentemente dalla distanza tra studente ed insegnante.

L'ALD noto come sistema di amplificazione del campo sonoro può essere una buona opzione per i bambini la cui perdita dell'udito è lieve modesto o colpisce un solo orecchio, così come per i bambini una perdita di udito di tipo conduttivo che può essere stabile o fluttuante.

Con questo tipo di ALD, l'insegnante indossa un microfono wireless che trasmette la voce dell'insegnante via FM o con onde infrarosse ad un altoparlante o a più altoparlanti, che la distribuiscono in modo uniforme in tutte le parti dell'aula. Un sistema di amplificazione del suono di questo tipo può aiutare gli studenti non udenti a sentire ciò che l'insegnante sta dicendo, anche se l'insegnante non è di fronte a loro o parla dall'altra estremità dell'aula.

Il trattamento chirurgico della perdita dell'udito in un paziente con Anemia di Fanconi

Valutazione

Alcuni tipi di perdita dell'udito possono spesso essere corretti con l'ausilio della chirurgia, anche se va notato che la perdita dell'udito di tipo neurosensoriale dovuto ad un danno all'orecchio interno o dei nervi acustici non può avvalersi della chirurgia dell'orecchio.

Sotto sono elencate alcune cause di perdita di udito di tipo conduttivo che possono essere corrette chirurgicamente in alcuni pazienti:

- Fusione del martello ad un isolotto osseo sovrannumerario sotto il timpano.
- Fissazione della catena degli ossicini alle pareti ossee dell'orecchio medio.
- Discontinuità della catena degli ossicini (un ossicino della catena non è collegato agli altri).
- Cicatrici o crescita ossea intorno alla staffa.
- Assenza del canale uditivo.
- Fluido nell'orecchio medio.
- Perforazione del timpano.

Prima di optare per la chirurgia dell'orecchio medio, l'otorinolaringoatra, il paziente e la famiglia del paziente, devono prendere in considerazione molti fattori e tutte le altre eventuali opzioni di trattamento, come ad esempio l'utilizzo degli apparecchi acustici per ottimizzare una riabilitazione. La chirurgia non è adatta a tutti i pazienti con un perdita dell'udito conduttiva.

I pazienti con patologie gravi, come problemi di cuore, emorragie, e una elevata suscettibilità alle infezioni dovute all'insufficienza midollare, non sono probabilmente dei buoni candidati alla chirurgia.

Per essere candidabile alla chirurgia dell'orecchio medio, il paziente deve avere un orecchio interno che funziona normalmente dimostrato da un test audiometrico denominato test di conduzione ossea.

I pazienti con moderata, grave o profonda perdita dell'udito di tipo neurosensoriale non sono in genere candidabili ad una chirurgia dell'orecchio medio. L'otorinolaringoatra deve valutare attentamente l'anatomia dell'orecchio medio ed interno del paziente mediante una TC ad alta risoluzione con scansioni sottili. Questa procedura consente al chirurgo di determinare le possibili cause della perdita di udito di tipo conduttivo e di valutare il potenziale successo

dell'intervento chirurgico. Per alcuni pazienti l'anomala anatomia dell'orecchio medio o la presenza di fluido dell'orecchio medio controindica l'intervento chirurgico.

Timing della chirurgia

La chirurgia dell'orecchio medio può essere eseguita in bambini a partire dai 7 anni di età, che sono già in grado di collaborare per le necessarie cure postoperatorie ed hanno superato l'età dell'infanzia in cui le infezioni dell'orecchio sono molto frequenti.

Nei pazienti affetti da microtia (deformità dell'orecchio esterno, in cui il padiglione è poco sviluppato o assente) l'indicazione ad una chirurgia plastica e ricostruttiva dipenderà da ciò che la famiglia deciderà di fare riguardo la ricostruzione chirurgica del padiglione auricolare. Le diverse opzioni per la gestione della microtia sono le seguenti:

- La microtia può essere corretta utilizzando della cartilagine ricavata dalle coste del paziente, un metodo tradizionale che ha resistito alla prova del tempo. Questa procedura deve essere eseguita prima di una eventuale chirurgia dell'orecchio medio.
- La microtia può essere corretta utilizzando un impianto protesico, che è spesso costituito da polietilene ad alta densità. Questa procedura deve essere eseguita dopo chirurgia dell'orecchio medio.
- Una protesi acustica può essere applicata prima o dopo chirurgia dell'orecchio medio.

La chirurgia dell'orecchio medio

Se gli ossicini dell'orecchio medio sono in immobili o assenti, può essere eseguito un intervento chirurgico di ricostruzione della catena ossiculare per sostituire gli ossicini difettosi o mancanti con un impianto protesico.

Le protesi sono tipicamente costituite da osso artificiale, titanio o altri materiali biocompatibili. La chirurgia può essere effettuata in anestesia locale, sedazione o anestesia generale e può durare in genere dall'una alle 3 ore.

Se il canale uditivo è assente o molto stretto, può essere ricostruito mediante una procedura chirurgica denominata "canaloplastica". Durante questa procedura, il chirurgo utilizza un trapano per rimuovere l'osso, così da aprire o ampliare il canale uditivo e liberare la catena degli ossicini. Per ripristinare l'udito, il chirurgo crea una membrana timpanica utilizzando un pezzetto di tessuto connettivo. Quindi timpano ricostruito e gli ossicini sono accuratamente allineati con un innesto di cute dallo spessore molto sottile. L'orifizio esterno del canale uditivo chiamato meato viene allargato ed il bordo esterno dell'innesto di cute suturato alla cute della padiglione auricolare, da cui origina.

Nella popolazione generale, la chirurgia dell'orecchio migliora l'udito tra il 75% ed il 90% nei pazienti accuratamente selezionati⁽¹⁴⁾, ma è importante ca-

pire che non tutti i pazienti con una perdita dell'udito di tipo conduttivo ed anomalie dell'orecchio medio sono candidabili ad un intervento chirurgico. È attraverso la valutazione combinata del test audiometrico e della TC dell'osso temporale, che viene valutato se il paziente è candidabile all'intervento chirurgico dell'orecchio medio o canaloplastica.

Le complicatezze associate a chirurgia dell'orecchio sono rare, ma possono includere:

- Un'ulteriore perdita di udito o il mancato miglioramento dell'udito (in meno del 10% al 20% di interventi chirurgici). La sordità completa è estremamente rara.
- La lesione del nervo facciale nella sua porzione che attraversa l'orecchio, che può portare a paralisi facciale. Questo è estremamente raro. I chirurghi dovrebbero utilizzare un dispositivo chiamato monitor del nervo facciale durante chirurgia dell'orecchio per ridurre al minimo questo rischio.
- L'alterata percezione gustativa sul lato della lingua, che può durare per qualche mese.
- Persistenti vertigini o acufeni, nel post operatorio, piuttosto rari.
- Restringimento (stenosi) del canale uditivo, che richiede ulteriori interventi chirurgici.

Gli impianti acustici per la conduzione ossea

Un dispositivo acustico per la conduzione ossea può essere utile a quei pazienti affetti da perdita dell'udito di tipo conduttivo che non possono utilizzare apparecchi acustici convenzionali per problemi quali una atresia congenita del canale uditivo o per tutti quelli che non sono candidabili all'intervento chirurgico tradizionale dell'orecchio medio⁽¹⁵⁾.

Per i bambini che rientrano in queste categorie, un dispositivo di questo genere può essere indispensabile per il normale sviluppo del linguaggio e dell'eloquio⁽¹⁶⁾.

Un dispositivo acustico per la conduzione ossea trasmette onde sonore direttamente all'orecchio interno facendo vibrare le ossa del cranio, che trasferiscono l'energia sonora ai fluidi della coclea.

Un dispositivo acustico tradizionale per la conduzione ossea consiste in un oscillatore o vibratore osseo apposto su un tessuto metallico o archetto che viene indossato intorno alla testa con l'oscillatore che viene impiantato alla mastoide o all'osso corticale sopra l'orecchio. In alternativa il dispositivo può essere impiantato chirurgicamente nell'osso dietro l'orecchio per i bambini dai 5 anni di età in su.

Questo tipo di dispositivo è noto come dispositivo acustico ancorato all'osso. Impianti acustici ancorati all'osso sono utilizzati in Europa sin dal 1977 e sono stati approvati negli Stati Uniti nel 1996 come trattamento per la perdita di udito di tipo conduttivo o misto.

Tabella 1 - Apparecchi acustici impiantabili sull'osso

Apparecchi acustici impiantabili	Baha	Ponto	Sophono	SoundBite *
Produttore	Cocleari Ltd. Sydney, Australia	Oticon, Inc. Somerset, NJ	Sophono, Inc. Boulder, CO	Sonitus Medical, Inc. San Mateo, CA

* Dispositivo di conduzione ossea non-chirurgica tramite un apparecchio dentale. Questo dispositivo è stato approvato dalla FDA per individui di 18 anni di età.

La Tabella 1 elenca i dispositivi acustici impiantabili che sono attualmente disponibili in commercio. Al paziente e alla sua famiglia è consigliato di consultare un audiologo ed un otorinolaringoatra riguardo l'utilizzo o meno di un tradizionale dispositivo a conduzione ossea oppure un dispositivo acustico ancorato all'osso per la perdita dell'udito di tipo conduttivo a livello di un orecchio.

Familiari dei pazienti con anomalie dell'udito e dell'orecchio

Quando ad un paziente è stata fatta diagnosi di AF, anche i fratelli devono essere studiati. Comunque, se un fratello/sorella di un paziente con AF non risulta positivo al test di rottura cromosomica nel sangue periferico, ma comunque mostra i classici segni delle anomalie dell'udito e malformazioni a carico dell'orecchio correlate all'AF⁽¹⁷⁾, dovrebbe essere sottoposto ad ulteriori test genetici per escludere la AF (vedi capitolo 1).

Monitoraggio acustico regolare e periodico

I bambini che con diagnosi di AF dovrebbero essere sottoposti ad un videat audiologico ed otologico il più presto possibile.

I bambini di ogni età possono essere sottoposti a test di valutazione dell'udito da parte di un audiologo. Prima dei 3 anni di età, l'analisi specialistica può escludere la presenza di una perdita dell'udito che può influenzare lo sviluppo del linguaggio e dell'eloquio⁽¹⁶⁾.

A 5 o 6 anni è più facile ottenere una valutazione completa dell'udito per ciascun orecchio al fine di stabilire le soglie d'ascolto per frequenze vocali di 15 dB HL o migliori nell'ambito delle frequenze della voce umana e quindi escludere una perdita dell'udito che può avere effetti lievi sulla comunicazione e l'apprendimento.

Una volta che si è fatta diagnosi di perdita dell'udito, l'udito del paziente deve essere controllato regolarmente⁽¹⁸⁾.

I neonati dovrebbero essere visitati da un audiologo ogni 3-4 mesi, mentre i bambini devono essere visitati ogni 6 mesi fino a 6 o 7 anni, dopo di che è sufficiente una valutazione annuale. Se il bambino ha una perdita dell'udito non stabile o se ha problemi relativi agli apparecchi acustici, il monitoraggio ha ragione di essere.

Gli adulti con problemi di udito dovrebbero sottoporsi ad un controllo per il monitoraggio audiologico annuale, o ad una valutazione immediata se si sospetta un improvviso cambiamento dell'udito.

Non è chiaro se l'AF è associata a progressiva perdita dell'udito. I pazienti con diagnosi di AF con un udito normale dovrebbero essere controllati regolarmente (circa ogni 2 o 3 anni). I test dell'udito dovrebbero essere effettuati più frequentemente nei bambini, perché essi non sono in grado di riferire eventuali problematiche di difficoltà uditive o di comunicazione. I pazienti con AF sono suscettibili di trattamenti medici e chirurgici che possono influire sull'udito. Molti pazienti con AF eseguiranno terapie farmacologiche potenzialmente ototossiche (aventi un effetto dannoso per l'orecchio), come ad esempio gli antibiotici per via endovenosa (ad es., amminoglicosidi come gentamicina), i ferrochelanti (ad es., deferoxamina), gli agenti chemioterapici (ad es., cisplatino). Inoltre, i pazienti con AF sono soggetti a infezioni ricorrenti a causa della neutropenia, a trasfusioni di sangue per l'anemia, a tumori maligni del sangue e a tumori solidi; tutte queste condizioni aumentano il rischio di esposizione a farmaci ototossici. È importante stabilire il livello base di udito del paziente prima che venga trattato. Quando il paziente esegue una terapia con farmaci ototossici il suo udito deve essere monitorato ripetutamente durante il trattamento. Infine, l'instabilità genetica associata all'AF è stata associata a processi di invecchiamento precoce⁽¹⁹⁾, pertanto, i pazienti con AF sono a rischio di sviluppare una perdita dell'udito correlata con l'età in età più precoce rispetto alla popolazione generale.

Conclusioni

La perdita dell'udito congenita e/o le malformazioni del timpano e dell'orecchio medio sono più comunemente associati con l'AF rispetto a quanto riportato in precedenza.

La perdita dell'udito è solitamente lieve e di tipo conduttivo.

Tutti i pazienti con AF dovrebbero essere sottoposti ad un esame dell'orecchio e ad un esame audiologico completo da parte di un otorinolaringoatra e di un audiologo, rispettivamente. Preferibilmente, entrambi i medici dovrebbero avere familiarità con la Anemia di Fanconi.

I problemi di udito correlati all'AF possono spesso essere trattati con successo con un adeguato sistema di amplificazione del suono e/o un trattamento chirurgico.

Risorse utili per i non udenti

Alexander Graham Bell Association for the Deaf and Hard of Hearing

3417 Volta Place, NW Washington, DC 20007

202-337-5220

www.agbell.org

Accademia Americana di audiology

11480 Commerce Park Drive Suite 220
Reston, VA 20191
800-222-2336
www.audiology.org

Accademia Americana di otorinolaringoiatria-HNS

1650 Diagonal Road
Alexandria, VA 22314
703-836-4444 (V)
www.entnet.org

Associazione Americana Conversazione - Linguaggio - Ascolto

2200 Ricerca Boulevard
Rockville, MD 20852
800-638-8255 (V)
301-296-8580 (TTY)
www.asha.org

Istituto Nazionale su Sordità e altri disturbi della comunicazione

National Institutes of Health 31 Center Drive, MSC 2320
Bethesda, MD 20892-2320
800-241-1044 (V)
800-241-1055 (TTY)
[www.nidcd.nih.gov](mailto:nidcdinfo@nidcd.nih.gov) nidcdinfo@nidcd.nih.gov

Perdita di udito Association of America (ex Self Help for Hard of Hearing People - SHHH state tranquilli)

7910 Woodmont Avenue, Suite 1200
Bethesda, MD 20814
301-657-2248 (V)
www.hearingloss.org - info@hearingloss.org

Boys Town National Research Hospital

555 North 30th Street Omaha, NE 68131
402-498-6511 (V)
www.babyhearing.org

Le descrizioni di IEPs e Legge sull'educazione alle disabilità Comma 504

Wrightslaw Educazione Speciale Diritto e Advocacy: www.wrightslaw.com
diffusione nazionale centro per bambini con disabilità: www.nichcy.org

Commissione del Capitolo

*Adedoyin Kalejaiye, MD, Carmen C. Brewer, PhD, Bradley Kesser, MD
H. Jeffrey Kim, MD *, Kelly Re, PhD, Frank Ondrey, MD, Carter van Waes, MD
Karen L. Wilber, AuD, Christopher Zalewski, PhD*

** Presidente della Commissione*

Bibliografia

1. Giampietro PF, *et al.* (1993): The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia. *Pediatrics*, 91: 1116-1120.
2. Santos F, Selesnick SH, Glasgold RA (2002): Otologic Manifestations of Fanconi anemia. *Otol Neurotol*, 23: 873-875.
3. Vale MJ, Dinis, MJ, Bini-Antunes M, Porto B, Barbot J, Coutinho MB (2008): Audiologic abnormalities of Fanconi anemia. *Acta Oto-Laryngol*, 128: 992-996.
4. Yoshinago-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL (1998): Language of early and later identified children with hearing loss. *Pediatrics*, 102: 1161-1171.
5. Kalejaiye A, Brewer CC, Zalewksi CK, Kim K, Alter BP, Kim HJ, Brewer CC, Zalewski C (2013): Otologic manifestations in Fanconi anemia. The Triologic Society Meeting. Combined Otolaryngology Spring Meeting. Orlando, FL.
6. Bess F, A Tharpe (1984): Unilateral hearing impairment in children. *Pediatrics*, 74: 206-216.
7. Bess F, Dodd-Murphy J, Parker R (1998): Minimal hearing loss in children: Prevalence, educational progress and functional status. *Ear and Hearing*, 19: 339-354.
8. Tharpe AM (2008): Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: Past and current perspectives. *Tr Amplif*, 12: 7-15.
9. Yoshinaga-Itano C, DeConde Johnson C, Carpenter K, Stredler Brown A (2008): Outcomes of children with mild bilateral and unilateral hearing loss. *Sem Hear*, 29: 196-211.
10. Americans with Disabilities Act of 1990. *Public Law*, 101-336, 42, U.S.C. 12101 et seq.: US Statutes at Large, 104, 327-378 (1991).
11. The Individuals with Disabilities Education Act (1997). Available from: http://www.ed.gov/offices/OSERS/Policy/IDEA/the_law.html
12. Rehabilitation Act of 1973, Section 504, 29, U.S.C. 794: *U.S. Statutes at Large*, 87, 335-394 (1973).
13. American Academy of Audiology 2012 Pediatric Amplification Guideline 2012: Draft. Available from: http://www.audiology.org/resources/documentlibrary/Documents/20121228_PediAmpliPeerReview.pdf
14. Krueger WW, *et al.* (2002): Preliminary ossiculoplasty results using the Kurz titanium prosthesis. *Otol Neurotol*, 23: 836-839.
15. Tjellstrom A, Hankansson B, Granstrom G (2001): Bone-anchored hearing aids: Current status in adults and children. *Otol Clin N Am*, 34: 337-364.
16. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing (2007): Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*, 120: 898-921.
17. Soulier J, *et al.* (2005): Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood*, 105: 1329-1336.
18. Pediatric Amplification Guidelines, American Academy of Audiology (2003). Available from: <http://www.audiology.org/resources/documentlibrary/Documents/pedamp.pdf>.
19. Sunhasini AN, Brosh RM (2013): DNA helicases associated with genetic instability, cancer, and aging. *Adv Exp Med Biol*, 767: 123-144.

Problematiche dermatologiche

Introduzione

Le anomalie della cute, come un'alterata pigmentazione della cute diffusa o solo in alcuni punti, potrebbero essere un primo segno di Anemia di Fanconi (AF). Altre anomalie cutanee possono manifestarsi non appena i pazienti con AF diventano adulti. I pazienti che subiscono trapianto di cellule staminali ematopoietiche possono sviluppare anomalie della cute se le cellule donatrici attaccano il corpo del ricevente (graft versus host disease, GvHD). Nei pazienti adulti con AF il rischio di sviluppare cancro della cute è aumentato, per cui si rende necessaria una precoce educazione alla protezione solare e alla prevenzione.

► È bene sapere

Per proteggersi contro tutte le forme di tumori della cute, gli operatori sanitari dovrebbero raccomandare:

- Di applicare protezioni solari, indossare indumenti protettivi o di evitare una prolungata esposizione al sole. Tali precauzioni sono valide per tutti i bambini dai 6 mesi di età in poi. Per i bambini fino ai 6 mesi di età, si consiglia di mantenerli lontano dalla luce solare diretta e di far indossare loro indumenti di protezione, un cappello con visiera e gli occhiali da sole. Se è necessaria l'applicazione di un filtro solare, se ne applica solo una piccola quantità e si lava dopo l'uso.
- Utilizzare filtri solari che contengono materiali come l'ossido di zinco e l'ossido di titanio.
- L'esecuzione di esami annuali della cute per pazienti dai 18 anni in su. A tutti i pazienti che sono stati sottoposti a trapianto di midollo osseo, indipendentemente dall'età, dovrebbero essere consigliati esami della cute a cadenza annuale. Esami più frequenti sono necessari nel caso in cui vengano rilevati tumori maligni cutanei.
- Eseguire biopsie delle lesioni sospette.
- Mantenere un adeguato livello di vitamina D, in particolare tra i giovani adulti, con eventuale assunzione di supplementi di vitamina D se necessario.

Questo capitolo descrive i più comuni problemi della cute che colpiscono i pazienti con AF:

- Le alterazioni della pigmentazione cutanea
- La Sindrome di Sweet
- Le verruche
- Il carcinoma basocellulare o squamocellulare
- La cheratosi attinica
- Il melanoma

In questo capitolo si descrive anche come alcune terapie adottate nell'AF, come la terapia con androgeni o il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT), possono influenzare lo stato della cute di un paziente.

Pertanto, il team medico che ha in cura il paziente dovrebbe includere la figura di un dermatologo per valutare gli eventuali problemi cutanei.

Aspetto della cute al momento della diagnosi iniziale di AF

Le alterazioni della pigmentazione

Le variazioni del pigmento, la sostanza che conferisce alla pelle il suo colore, sono le anomalie della cute più comunemente associate alla diagnosi di AF.

Il paziente con AF può sviluppare sia una iperpigmentazione o una ipopigmentazione, tipicamente nelle aree fotoesposte⁽²⁾.

Aree iper e ipopigmentate possono apparire su collo, tronco, dorso di mani e piedi; sotto le braccia, a livello degli organi genitali, sul palmo delle mani o la pianta dei piedi. Spesso le aree della cute diversamente colorate si sovrappongono e creano un aspetto “lentigginoso”: pelle colorata a goccia di pioggia, a macchie più chiare alternate ad aree più scure. Alcuni pazienti inoltre sembrano avere un tono della pelle più cupo, ombrato, soprattutto a livello delle articolazioni, sugli arti inferiori e sul collo. Nei pazienti con AF di età più giovane è comune anche ritrovare una cute liscia con aree iperpigmentate come le macchie color caffè-latte.

La diagnosi di AF dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i bambini che presentano aree di alterata pigmentazione cutanea e altri disturbi, ma può essere confermata solo con gli esami del sangue (descritto nel Capitolo 2). Mentre alcuni pazienti con FA sviluppano anomalie cutanee, altri non lo fanno e le anomalie cutanee presenti non sono tipiche dell'AF.

Le aree di cute ipo-pigmentate che sono presenti nei pazienti con AF sono comuni anche ad altre sindromi come la neurofibromatosi e la sclerosi tuberosa. Le macchie “caffelatte” sono relativamente comuni sin dalla nascita e possono anche manifestarsi in localizzazioni multiple sulla cute dei pazienti con neurofibromatosi. Per ragioni estetiche, alcune delle lesioni iperpigmentate, come le macchie caffelatte possono essere rimosse mediante trattamenti laser.

La Sindrome di Sweet

I pazienti con AF possono sviluppare la sindrome di Sweet (SS), chiamata **dermatosi neutrofila febbre acuta**, che si presenta con dolorose placche o noduli della cute di colore rosso (Figura 1).

Così come viene riportato in letteratura solo il 12% di tutti i pazienti con AF può sviluppare la Sindrome di Sweet⁽³⁾. Tale sindrome spesso si sviluppa molti anni dopo la diagnosi iniziale di AF. La febbre tipicamente accompagna le manifestazioni cutanee e lesioni simili possono essere presenti anche nelle ossa, nei polmoni o nel tratto gastrointestinale del paziente.

Le lesioni della Sindrome di Sweet sono spesso confuse con i siti di infezione attiva e trattati come tali. I medici dovrebbero prendere in considerazione l'eventualità di una Sindrome di Sweet nei in pazienti affetti da AF quando presenti lesioni dolenti della cute che si presenta rossa, che non rispondono alle terapie antibiotiche. Poiché i pazienti con AF possono sviluppare lesioni SS sottocute, anche le immagini radiografiche possono essere utili per diagnosticare tale condizione. Da notare che i pazienti con AF che sviluppano la Sindrome di Sweet tendono anche ad avere una elevata incidenza di sindrome mielodisplastica (MDS) e leucemia mieloide acuta (LMA) che precede o segue di poco dopo la diagnosi della SS. Quando viene fatta diagnosi di SS ed essa si associa a problemi ematologici e anomalie scheletriche, i medici devono prendere in considerazione l'eventuale diagnosi di Anemia di Fanconi.

I pazienti con AF che sviluppano SS dovrebbero essere sottoposti ad un aspirato midollare e una biopsia osteomidollare per valutare la possibilità di MDS e LMA.



Figura 1 - Paziente con Sindrome di Sweet.

I tipi di lesioni proliferative della cute associati all'AF

La radiazione ultravioletta, i danni al DNA e l'AF

La gamma delle lunghezze d'onda ultraviolette è in genere suddivisa in: raggi UV-A che provocano un precoce invecchiamento della pelle e le rughe; i raggi UV-B provocano danni al DNA e rappresentano la principale fonte di cancro cutaneo. Gli individui con l'AF hanno una ridotta capacità di riparare tutte le tipologie di danno arrecato al DNA dai raggi UVB (double-strand break) e quindi hanno una maggiore vulnerabilità agli effetti nocivi dei raggi UVB⁽⁴⁾.

Qui di seguito sono descritti i tre tipi di cancro della cute più comuni.

Carcinomi basocellulare squamo cellulare e la verruca vulgaris

Il rischio relativo di sviluppare un carcinoma cutaneo a cellule basali o basocellulare (BCC) o a cellule squamose o squamocellulare (SCC) è ad oggi sconosciuto, sebbene dalla Fanconi Anemia Research Found sono stati segnalati alcuni casi di individui affetti da queste neoplasie in età relativamente giovane.

Il **carcinoma basocellulare** è il tipo più comune di cancro della cute nella popolazione generale e rappresenta l'80% dei casi. Il BCC può apparire come una papula lucente, perlacea, di color rosso o rosa, ma può presentarsi anche in altri modi. Cresce localmente, quasi mai metastatizza, ma può deturpare e per tale ragione deve essere rimosso chirurgicamente.

Il carcinoma a cellule squamose è molto più aggressivo del BCC ed è in grado di metastatizzare, specialmente quando è localizzato su testa e collo. Si presenta come una papula o nodulo di colore rosso, spesso con desquamazione, talvolta ulcerato. Gli individui immunocompromessi, compresi quelli che hanno subito un trapianto, sono a rischio molto più elevato di SCC.

La **cheratosi attinica**, un altro tipo di lesione della cute, si presenta come una lesione di color rosa o rosso, piatta, squamosa, che può progredire a SCC.

Le **verruche** si manifestano quando i cheratinociti (le principali cellule pigmentate che compongono la cute) proliferano. La maggior parte sono causate dal papillomavirus umano (HPV). L'Anemia di Fanconi è stata associata alla comparsa di un insolito numero di verruche che quando presenti possono segnalare una diminuzione o anomalia dell'immunità cellulo-mediata⁽¹⁾. Se si osserva la crescita di lesioni desquamate rilevate in pazienti con AF si potrebbe essere di fronte a verruche, BCC, SCC, cheratosi attinica, o altri tipi di lesioni. In un paziente giovane con AF, le lesioni sono molto probabilmente verruche e possono essere trattate con crioterapia o per via topica. In un soggetto adulto, i medici dovrebbero sempre eseguire una biopsia cutanea della lesione per stabilire se può essere correlata a BSC, SCC, o una cheratosi attinica.

Di solito i dermatologi consigliano la chirurgia per rimuovere i tumori della cute. Ma anche la terapia fotodinamica (PDT) può essere utilizzata per trattare BCC, SCC, e la cheratosi attinica. La PDT utilizza un farmaco chiamato agente fotosensibilizzante e un tipo specifico di luce per uccidere le cellule cancerose. Alcune terapie includono l'uso topico di una chemioterapia con il 5FU per le lesioni cancerose o altre pomate costituite da farmaci che stimolano il sistema immunitario per le lesioni pre-cancerose e cancerose. Sebbene alcuni pazienti si siano sottoposti ai trattamenti senza apparenti problemi, la tolleranza di questi farmaci nei pazienti affetti da AF non è stata ancora ben studiata.

Il melanoma

I melanomi sono i tumori della cute più pericolosi e mortali. La maggior parte di essi si presenta di colore nero o marrone, spesso multicolore, possono avere bordi irregolari e asimmetrici. Sono molto aggressivi e devono immediatamente essere rimossi prima che metastatizzino.

I candidati al trapianto di cellule staminali possono avere un aumentato del numero di nevi melanocitici, anche sugli arti, sulle dita, le orecchie, o in altre localizzazioni acrali⁽⁸⁾. Il dermatologo dovrebbe valutare le variazioni di dimensione, forma o colore dei nevi già noti e di quelli comparsi più di recente che sono in rapida crescita, che si presentano asimmetrici o irregolari per colore e forma.

Non è noto se vi sia un aumentato rischio di sviluppare un melanoma nei pazienti con AF. Tuttavia, un sistema immunitario compromesso e i danni da radiazione solare sono entrambi fattori di rischio per lo sviluppo di un melanoma nei pazienti con AF. Pertanto, è ragionevole da parte dei medici consigliare a tutti

i pazienti dai 18 anni in su un esame obiettivo annuale della cute di tutto il corpo per esaminare l'eventuale presenza di tutti o alcuni tipi di cancro.

La prevenzione del cancro della cute

Considerato che i raggi ultravioletti solari agiscono come immunosoppressore e i pazienti con AF possono essere immunocompromessi (soprattutto nell'anno seguente l'HSCT), la protezione della cute o la non esposizione al sole dovrebbero essere attuati sin dalla giovane età. Per una buona protezione della pelle si dovrebbe indossare abbigliamento idoneo, cappelli con visiere e creme con protezione solare. Creme di protezione solare che contengano ossido di zinco ed ossido di titanio sono sicuramente efficaci. La SPF deve essere di almeno 30 (50 o superiore è spesso consigliata in paziente immunocompromessi) e le creme protettive devono essere applicate ogni 1-2 ore. I prodotti consigliati che garantiscono un'ampia copertura dello spettro UV sono Neutrogena (helioplex), La Roche Posay, Blu Lizard (ossido di zinco).

La cute è l'unica fonte di sintesi della vitamina D e la protezione solare impedisce questo processo. La dieta e gli integratori di vitamina D possono supplirne la mancanza.

I farmaci e i trattamenti che hanno effetti sulla cute

Terapia androgenica

Una terapia a base di ormoni androgeni (vedere il Capitolo 7) può aumentare la crescita dei peli sia negli uomini che nelle donne. Il trattamento Laser può essere d'aiuto nel rimuovere i peli indesiderati, ma è improbabile che possa avere un effetto duraturo se la terapia con androgeni prosegue. I rischi dell'epilazione laser sono il temporaneo disagio, la pigmentazione cutanea e le cicatrici. L'Epilazione Laser non è stata associata all'aumento di rischio per i tumori maligni cutanei.

Il trapianto di cellule staminali hematopoietiche

GvHD

La Graft-versus-host disease (GvHD) è una patologia che può manifestarsi nei pazienti affetti da AF. Si pensa che la GvHD derivi principalmente dalla reazione delle cellule T del donatore (un tipo di globuli bianchi) contro la cute del paziente ricevente. L'utilizzo di nuove strategie che inattivano le cellule T o ne riducono l'azione, prima o dopo l'HSCT, hanno ottenuto un maggior controllo dell'insorgenza di GvHD nei pazienti con AF (vedere i capitoli 11 e 5, 6, 7).

Le manifestazioni cliniche ed istologiche della GvHD sono simili ad altre condizioni che si manifestano in altre tipologie di pazienti dopo il trapianto ed i medici, come l'ematologo o il trapiantologo, devono fare attenzione e riconoscere in tempo le manifestazioni cutanee della GvHD per indicare tempestivamente il trattamento opportuno.

Il trattamento della GvHD cutanea prevede l'uso di steroidi topici; la sua prevenzione ed il trattamento vengono discussi nel dettaglio nel capitolo 11.

Il cancro cutaneo

Malgrado generalmente tutti i pazienti sottoposti ad un trapianto di cellule staminali sono a rischio di sviluppare un melanoma o altro cancro cutaneo, i pazienti affetti da AF corrono un rischio maggiore a causa della loro ridotta capacità di riparazione dei danni provocati al DNA^(9,10). In questi individui il cancro cutaneo può anche comportarsi in modo più aggressivo⁽¹¹⁾. I fattori di rischio nella popolazione generale per il cancro cutaneo includono una storia di GvHD cronica, l'immunosoppressione, un uso prolungato di farmaci anti-fungini tipo voriconazolo (vedere di seguito) ed una storia di irradiazione corporea totale (in particolare con dosi di radiazioni >14 Gy). I fattori di rischio per il melanoma includono un pregresso trattamento con alcune chemioterapie alchilanti o antimitotiche e le radiazioni. Fortunatamente, nell'attuale approccio terapeutico indicato "di routine" nel trapianto per AF, la maggior parte dei questi fattori di rischio elencati sono stati ridotti al minimo.

Voriconazolo (anti-fungino)

Il voriconazolo può aumentare la sensibilità della cute alla luce del sole. Il voriconazolo si ritiene sia causa dei carcinomi squamocellulari nei pazienti trapiantati e sia causa di tumori della cute nella popolazione generale quando viene utilizzato per oltre 12 mesi⁽¹²⁾. Considerato l'alto rischio di sviluppare tumori della cute a seguito dell'uso del voriconazolo, il team di ematologi e di trapiantologi dovrebbe discutere per i pazienti con AF l'eventuale uso di altri antifungini.

Vitiligine

I pazienti candidati a trapianto di cellule staminali possono sviluppare nel tempo una perdita del colore della pelle o dei capelli, localizzata o generalizzata⁽⁷⁾. La causa di questa condizione non è purtroppo chiara, ma è più comune nei pazienti con una storia di GVHD acuta o cronica. Questi pazienti devono poter evitare l'esposizione completa al sole o eventualmente prestare particolare attenzione alla protezione della loro cute.

Commissione del Capitolo

Jennifer Huang, MD, Jennifer Y. Lin, MD, e Vinod Nambudiri, MD, MBA,
Arturo Saavedra, MD, PhD, MBA, e Amit Sharma, MD*

** Presidente della Commissione*

Bibliografia

1. Johansson E, Niemi KM, Siimes M, Pyronen S (1982): Fanconi's anemia: Tumor-like warts, hyperpigmentation associated with deranged keratinocytes, and depressed cell-mediated immunity. *Arch Derm*, 118: 249- 252.

2. Rao GA (2008): Fanconi's anemia. In *J Derm Ven Lep*, 74: 398-399.
3. Giulino L, *et al* (2011): Sweet syndrome in patients with Fanconi anemia: association with extracutaneous manifestations and progression of haematological disease. *Br J Haematol*, 154: 278-281.
4. Romick-Rosendale LE, Lui VW, Grandis JR, Wells SI (2013): The Fanconi anemia pathway: Repairing the link between DNA damage and squamous cell carcinoma. *Mut Res*, 743-744: 78-88.
5. Filipovich, AH, *et al*. (2005): National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus- Host Disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transpl*, 11: 945-955.
6. Andrews ML, Robertson I, Weedon D (1997): Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Anstral J Dermatol*, 38: 53-64.
7. Sanli H, *et al*. (2008): Vitiligo after hematopoietic cell transplantation: six cases and review of the literature. *Dermatol*, 216: 349-354.
8. Green A, *et al*. (1993): Melanocytic naevi and melanoma in survivors of childhood cancer. *Br J Cancer*, 67: 1053-1057.
9. Leisenring W, *et al*. (2006): Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 24: 1119-1126.
10. Bhatia S, *et al*. (1996): Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood*, 87: 3633-3639.
11. Curtis RE, *et al*. (2005): Impact of chronic GvHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood*, 105: 3802-3811.
12. Cowen EW, *et al*. (2010): Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol*, 62: 3.

Introduzione

La salute della bocca e delle strutture craniofacciali circostanti è determinante per la salute in generale. Pertanto, gli obiettivi della cura dentale sono finalizzati alla prevenzione e al controllo delle malattie orali e craniofacciali. Tutti i pazienti con Anemia di Fanconi (FA), a prescindere dall'età, dovrebbero essere in cura dal dentista. Il trattamento dentale per i pazienti con AF è simile a quello dei soggetti sani, fatte poche eccezioni. Questo capitolo fornisce un'utile guida alle cure dentarie e al mantenimento della salute orale per tutti i pazienti affetti da AF e le loro famiglie, ed educa i dentisti sugli aspetti particolari che possono influire sulle cure dentarie nell'Anemia di Fanconi.

Importanza dell'igiene orale

Nella cavità orale è presente una varietà di microrganismi, noto anche come il microbiota orale. Questa comunità di microrganismi è prevalentemente composta da batteri, ma possono essere presenti anche funghi e virus. Pertanto, non è sorprendente che i batteri siano la causa più comune di patologie orali.

Le malattie dentali ed orali più comuni includono:

- La **carie dentaria, infezioni della polpa** e gli **accessi dentali**. Queste manifestazioni sono importanti da identificare e trattare nei pazienti con FA che presentano difetti dell'immunità sia innata che acquisita, al fine di evitare la diffusione dell'infezione in tutto il corpo.
- La **gengivite** è una condizione caratterizzata da gengive che sanguinano e si presentano gonfie e di colore rosso in particolare alla base dei denti e tra un dente e l'altro (note come papilla interdentale). Se non viene curata, la gengivite può aumentare il rischio di sviluppo di una parodontite (descritta in basso).
- La **parodontite** irreversibile è una infiammazione cronica dei tessuti parodontali, caratterizzata dal depauperamento del tessuto osseo e del tessuto fibroso che fissa i denti alle gengive, la formazione di tasche parodontali (spazi profondi tra la superficie dei denti e le gengive), sanguinamento gengivale ed occasionalmente la perdita di osso parodontale, che causa la perdita di uno o più denti.

Per i soggetti affetti da AF non è mai troppo presto iniziare un'efficace pratica di igiene orale giornaliera. Una persona con una buona igiene orale ha un rischio

inferiore di sviluppare patologie del cavo orale o anche nel caso in cui esse si presentino, sono molto meno gravi. In modo particolare è importante salvaguardare la salute orale del microbiota per tutti i pazienti con AF che sono particolarmente suscettibili a sviluppare cancri della testa e del collo. C'è un'aumentata evidenza del potenziale contributo dei microorganismi presenti nel cavo orale e dell'infiammazione alla carcinogenesi⁽¹⁻⁵⁾. Inoltre, una scarsa igiene orale è stata associata a un aumentato rischio di carcinoma esofageo⁽⁶⁾. Inoltre, la periodontite o parodontite, che è mediata dai batteri del cavo orale e dall'infiammazione, è stata proposta come possibile fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo⁽³⁾. Anche se queste associazioni non sono legate da un nesso di causalità, è prudente controllare le circostanze che possano portare a gengiviti e periodontiti. Pertanto, è importante che i pazienti affetti da Anemia di Fanconi abbiano la migliore igiene orale possibile.

Igiene orale a casa

L'uso dello spazzolino da denti

La placca dentale contiene una spessa pellicola di batteri che sono attaccati alla superficie del dente. Spazzolare i denti due volte al giorno è il metodo più efficace per rimuovere la placca, prevenendo così malattie gengivali e le carie.

Gli spazzolini manuali o elettrici sono in generale equivalenti nella loro capacità di rimuovere la placca. Se un individuo presenta delle limitazioni fisiche che possano influenzare la sua capacità di mantenere in mano od utilizzare uno spazzolino da denti, devono essere trovate soluzioni alternative.

I genitori dei bambini con AF dovrebbero spazzolare i denti del proprio bambino fino a quando non è in grado di farlo egli stesso.

La frequenza dell'utilizzo di uno spazzolino da denti deve aumentare nei pazienti che presentano un elevato rischio di carie, come per esempio tutti gli individui affetti da insufficiente produzione di saliva, condizione nota come xerostomia. La xerostomia può manifestarsi nell'AF⁽⁷⁾ e può svilupparsi come effetto collaterale di alcuni farmaci, per lo stress, l'ansia, il diabete, la disidratazione, la graft versus host disease (GvHD) o la radioterapia eseguita per tumori della testa e del collo.

Nella bocca, la superficie della lingua è popolata da microrganismi che possono essere causa di alitosi e malattie gengivali. Per tale motivo, è altrettanto importante eseguire la pulizia quotidiana della lingua mediante l'utilizzo dello spazzolino da denti.

I dentifrici

I pazienti devono utilizzare un dentifricio che contenga fluoro, che è l'agente più efficace nella prevenzione delle carie dentarie. Molti dentifrici naturali non contengono fluoro, motivo per il quale non sono utili a ridurre il rischio di carie.

Alcuni dentifrici contengono agenti antimicrobici come il triclosano, presente anche in un certo numero di detergenti e disinfettanti per la pelle. Un numero

crescente di studi suggerisce che il triclosano sia in grado di alterare la produzione ormonale e c'è preoccupazione riguardo l'emergenza di batteri resistenti al triclosano. Sebbene questi potenziali effetti negativi del triclosano rimangano ancora da chiarire, ai pazienti con AF si consiglia di evitare l'uso di prodotti che contengano il triclosano perché soggetti predisposti allo sviluppo di eventuali disturbi endocrini.

Alcuni dentifrici sbiancanti contengono agenti abrasivi e additivi chimici, come ad esempio il bicarbonato di sodio o il pirofosfato di sodio, che contribuiscono a rimuovere le macchie dentali superficiali. I dentifrici sbiancanti potrebbero anche contenere agenti come il perossido di idrogeno o il perossido di carbamide, che possono arrecare danno ai pazienti affetti da AF a causa dei potenziali effetti cancerogeni del perossido. Pertanto, non vale la pena utilizzare i dentifrici sbiancanti che contengono perossido di idrogeno a causa dei suoi potenziali effetti negativi sulla salute.

I dispositivi di rimozione della placca

La placca che si forma tra i denti è praticamente irraggiungibile dagli spazzolini da denti, ma può essere rimossa utilizzando almeno una volta al giorno un filo interdentale al fine di prevenire patologie a carico della gengiva e delle cavità parodontali. In commercio sono disponibili diversi dispositivi di rimozione della placca, come il filo o il nastro interdentale, idropulsori interdentali elettrici ed i bastoncini di legno; la scelta del dispositivo deve essere studiata in base all'anatomia dei denti e all'abilità del paziente.

Pertanto, i pazienti affetti da AF che hanno anomalie della mano e del braccio potrebbero avere bisogno di tempo per sperimentare e trovare il dispositivo più idoneo a loro e più facile da manipolare. Altri dispositivi che possono essere utilizzati per rimuovere la placca interdentale comprendono spazzolini speciali con setole a punta arrotondata.

Collutori e trattamenti topici a base di fluoro

Gli sciacqui con collutori contenenti fluoro possono essere utilizzati per la prevenzione della carie dentaria, quelli contenenti antimicrobici possono prevenire sia le carie che la malattia parodontale ed entrambi i tipi di lavaggi possono essere utilizzati per migliorare l'odore dell'alito. Tuttavia, molti collutori contengono alcool, con concentrazioni comprese tra 6% e 26,9%. Alcuni studi suggeriscono che i collutori che contengono alcool sono associati a tumori della bocca e della gola, mentre altri studi non hanno riscontrato alcuna associazione tra questi collutori e lo sviluppo del cancro.

Nonostante tali contraddizioni, sembra più prudente raccomandare ai pazienti con AF di evitare l'uso di collutori contenenti alcool.

I collutori senza alcool disponibili in commercio sembrano essere in egual modo efficaci rispetto a quelli contenenti alcool⁽⁸⁾.

Gli sciacqui con colluttori che contengono antimicobici, come la clorexidina (CHX) o altre sostanze simili, sono in grado di fornire un'efficace rimozione della placca dentale in circostanze in cui la rimozione meccanica della placca non è possibile, ad esempio dopo una chirurgia del cavo orale. Negli Stati Uniti, i collutori contenenti antibiotici si possono acquistare solo presentando una prescrizione medica e devono in genere essere miscelati dal farmacista.

I collutori contenenti iodopovidone non devono essere utilizzati da pazienti che sono allergici allo iodio, dai bambini di età inferiore ai 6 anni, dai pazienti con disturbi della tiroide o da pazienti in trattamento con litio.

Altri collutori da banco sono disponibili per aiutare a controllare l'accumulo della placca. Alcuni di questi prodotti contengono lo il cloruro cetylpiridinio 0.05% (CPC), un composto che uccide i batteri, oppure oli essenziali fenolici, utili anch'essi a ridurre la placca e prevenire le gengiviti. Tuttavia, i pazienti devono essere consapevoli del fatto che molte di queste formulazioni hanno un contenuto di alcool superiore al 20% e per tale motivo dovrebbero essere evitati. Le formulazioni disponibili senza alcool sembrano essere altrettanto efficaci⁽⁹⁾.

Esistono trattamenti a base di fluoro ad uso topico acquistabili senza o con prescrizione medica e adatti sia per i bambini che per gli adulti. I trattamenti a base di fluoro ad uso topico posso essere applicati da sé utilizzando gel, collutori o paste. Il metodo di applicazione deve essere scelto in base alla capacità del paziente di utilizzare tali metodi di applicazione.

Igiene orale professionale

Tutti i pazienti con AF richiedono una presa in carico dentale professionale. Il team medico per la cura dentale dovrebbe includere il dentista ed un igienista dentale consapevoli della complessità dei problemi di salute orale nei pazienti affetti da AF e, quando necessario, dovrebbe includere altri specialisti. Ove necessario, il team medico per la cura dentale lavorerà in stretta collaborazione con l'assistenza sanitaria primaria per fornire assistenza specialistica completa e coordinata.

Gli esami clinici per lo studio del cavo orale

Tutti gli individui dovrebbero sottoporsi di routine ad una pulizia e ad un esame del cavo orale ogni 6 mesi. Gli esami dovrebbero essere eseguiti più di frequente se si verificano cambiamenti delle condizioni cliniche e dentali del paziente, come lo sviluppo di periodontite, diabete o xerostomia.

Inoltre, siccome i pazienti con diagnosi di AF hanno un aumentato rischio di incidenza di carcinoma a cellule squamose (HNSCC) della testa e del collo ed un aumento della prevalenza di tumori del cavo orale, l'obiettivo primario degli esami clinici deve essere volto alla prevenzione e alla diagnosi precoce di patologie orali come la carie dentaria, le gengiviti, le periodontiti ed il cancro del cavo orale.

Durante l'esame obiettivo, il dentista deve poter valutare l'interno della bocca così come i tessuti molli della testa e del collo e qualsiasi rilievo insolito dovrebbe

essere ulteriormente approfondito. La presenza di carie può essere rilevata da un esame obiettivo generale ed un esame radiografico della superficie dei denti e delle protesi dentarie. Le variazioni di colore, di consistenza e del contorno delle gengive possono suggerire lo sviluppo di gengiviti e periodontiti. Inoltre, l'infiammazione gengivale e l'accumulo della placca sono causa di sviluppo di malattie periodontali, che sono state associate ad un aumentato rischio di tumori della testa e del collo. Così, le visite dal dentista non solo permettono anche al team medico di valutare l'igiene orale del paziente ma anche di rafforzare il controllo della placca eseguito dal paziente.

Le radiografie

Molte patologie orali non possono essere rilevate con un esame fisico. I raggi X ad uso dentale possono aiutare il dentista a trovare cavità tra i denti o nella gengiva e diagnosticare così patologie ossee ed alcuni tipi di tumori per poi pianificare meglio gli interventi chirurgici. Le immagini radiologiche sono in grado di rilevare precocemente i problemi più nascosti, prima che sia necessario un trattamento clinico più esteso (per ulteriori informazioni, vedere: www.ADA.org).

Le radiografie e altre modalità di imaging sono utilizzate per diagnosticare e monitorare le patologie orali, nonché per controllare lo sviluppo dento-faciale e l'andamento o la prognosi della terapia. Tuttavia, i raggi X dovrebbero essere utilizzati esclusivamente quando ci si aspetta che le loro informazioni aggiuntive possano apportare un miglioramento all'assistenza al paziente. Pertanto, il medico deve valutare accuratamente i benefici di un esame radiografico contro il rischio di esporre il paziente ai raggi X, i cui effetti si accumuleranno da più fonti nel corso del tempo. Nell'interesse di ciascun paziente, il dentista dovrebbe basarsi sulla storia clinica e la vulnerabilità del paziente alle malattie orali per poter ricavare tale valutazione.

Nell'anno 2012, l'American Dental Association e l'FDA hanno delineato le raccomandazioni per la selezione di pazienti da sottoporre agli esami radiografici dentali (vedi: salute <http://www.ada.org/en/member-center/oral-argomenti/x-raysguidelines>), utili come riferimento per dentisti che trattano i pazienti con AF. Secondo questo documento, al dentista è consigliato di effettuare un esame clinico, prendendo in considerazione i segni ed i sintomi clinici, l'anamnesi patologica prossima e remota anche del cavo orale nonché considerare l'età del paziente e la sua vulnerabilità a fattori ambientali che possono influire sulla salute orale.

Questa valutazione può aiutare a scegliere il tipo di immagini radiologiche da utilizzare o la frequenza con cui utilizzarle.

Una volta stabilita la necessità di effettuare esami radiografici, un sforzo consapevole deve essere fatto dal dentista per ridurre gli effetti collaterali da raggi X per uso dentale, inclusa la limitazione del numero di radiografie da effettuare, l'utilizzo dei dispositivi di protezione (ad es. i grembiuli con piombo ed i collari per la tiroide) e l'uso di schermi di ripresa radiografica più veloci e di immagini digitali.

► **È bene sapere**

L'ESPOSIZIONE ALLE RADIAZIONI

Quando eseguite correttamente, le radiografie dentali forniscono un'esposizione abbastanza limitata ai raggi x.

Infatti, le sorgenti naturali di radiazioni possono erogare più raggi x di quelli per uso dentale. Ad esempio, un'ortopanoramica può esporre il paziente a solo circa 1 millirem (unità di dose di radiazione assorbita), rispetto ai 5 millirem di radiazione cosmica a cui si espone un individuo impegnato in un volo a breve raggio. Inoltre, il Consiglio Nazionale per la protezione dalle radiazioni (NCRP) stima che la media dei residenti negli Stati Uniti riceve circa 360 millirem di radiazione ogni anno. L'esposizione può essere ridotta ulteriormente con l'uso di radiografie digitali. Ulteriori riferimenti per il confronto sono elencati nella tabella sottostante ed informazioni ulteriori riguardo tale argomento possono essere trovati in Linet, 2012 (15).

Dosi efficaci di radiazioni da vari esami radiografici dei denti

	µSv	MSV	mrem
Ortopanoramica	6-11	0,006-0,011	0,6-1,1
Analisicefalometrica	6-11	0,006-0,011	0,6-1,1
Tomogrammi dell'articolazione temporo-mandibolare	2	0,002	0,2
Radiografie dell'interno della bocca	10-15	0,01-0,015	1-1,5
Bitewings (4 radiografie)	2-3	0,002-0,003	0,2 ÷ 0,3
TAC della Mandibola	150-700	0,15 -0,7	15-70
Rx del torace postero anteriore e laterale (per confronto)	170	0,17	17
Radiazione di fondo per anno (per confronto)	3.600	3,6	360

Fonte: <http://hps.org/publicinformation/ate/faqs/dentalpatientissuesq&a.html>

Diagnosi delle patologie neoplastiche del cavo orale e del distretto testa-collo

Le neoplasie maligne della testa-collo, che comprendono anche le neoplasie maligne del cavo orale, interessano particolarmente i pazienti con AF. Il dentista che segue il un paziente, è l'unico in grado di identificare precocemente la presenza di lievi alterazioni o nuove lesioni a livello della bocca. Lo screening per i tumori del cavo orale e del distretto testa-collo deve iniziare dall'età di 9-10 anni nei pazienti con AF. Tale screening dovrebbe essere eseguito ogni 6 mesi da un professionista esperto in conformità con le linee guida dell' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per l'esame obiettivo del cavo orale, così come di seguito:

- Controllare viso, testa, orecchie e collo, rilevare eventuali asimmetrie o modifiche sulla cute, palpare le sedi linfonodali su entrambi i lati della testa e del collo per rilevare eventuali linfonodi aumentati di volume.

Esami strumentali per lo screening del cancro

Due tests non-invasivi sono approvati dalla FDA e possono aiutare a identificare le cellule maligne e servire come guida per la biopsia: la colorazione al blu di toluidina e le tecniche di citologia esfoliativa.

Tuttavia questi test non sono diagnostici. La biopsia rimane l'unico metodo per diagnosticare il cancro.

La **chemioluminescenza** e l'**autofluorescenza tissutale** possono essere utilizzate per lo screening di lesioni orali maligne o precancerose. Queste tecniche servono solo per guidare e stabilire la sede in cui può essere necessaria una biopsia. Ancora una volta, la biopsia è l'unico modo per diagnosticare il cancro.

La **chemioluminescenza** prevede di sciacquare la bocca con una soluzione di acido acetico 1%, e di esaminare quindi la mucosa con una luce speciale (lunghezza d'onda 490-510 nm); la mucosa patologica si presenta bianca mentre quella fisiologica si presenta di color blu.

Le **tecniche di autofluorescenza orale** illuminano i tessuti con una speciale luce blu (400-460 nm). Il tessuto patologico o potenzialmente tale presenta una ridotta capacità di autofluorescenza e appare più scuro quando esaminato.

- Osservare le labbra con la bocca sia chiusa che aperta, osservandone il colore, la struttura e le eventuali anomalie superficiali.
- Esaminare la mucosa labiale (il rivestimento interno delle labbra), rilevandone il colore, la struttura, la presenza di gonfiore o eventuali altre anomalie.
- Esaminare la mucosa buccale a destra e a sinistra (il rivestimento interno delle guance).
- Esaminare la regione tonsillare, rilevandone ogni variazione di pigmentazione, di colore, consistenza, mobilità e altre anomalie.
- Esaminare l'arcata gengivale superiore ed inferiore e le singole creste alveolari (dove si impiantano i denti), comprese le parti rivolte verso le guance e le labbra e le parti rivolte verso la lingua.
- Con la lingua a riposo e la bocca parzialmente aperta, esaminarne il dorso, per rilevare eventuale gonfiore, ulcerazione, alterazioni della superficie o variazioni di dimensione, colore o struttura. Rilevare eventuali alterazioni della morfologia delle papille che ricoprono la superficie della lingua ed esaminare la punta della lingua. Rilevare eventuali anomalie della motilità o del posizionamento della lingua facendola protrudere. Usando gli specchietti per la bocca, ispezionare il lato destro e sinistro della lingua. Afferrare la punta della lingua e esaminarne la superficie rivolta verso il pavimento della bocca. Palpare la lingua per rilevarne eventuali tumefazioni.
- Con la lingua sollevata, controllare il pavimento della bocca per cambiamenti di colore, superficie, gonfiore, o altre anomalie superficiali.

- Controllare il palato duro ed il palato molle con la bocca aperta, testa all'indietro e la lingua abbassata. Esaminare il palato molle e tutti i tessuti orofaringei. Palpare il pavimento della bocca per eventuali anomalie. Palpare tutte le mucose ed i tessuti che appaiono anomali.

Se una persona con AF non è già in cura da uno specialista dell'orecchio, del naso e della gola, il medico deve consigliare al paziente di rivolgersi ad un otorinolaringoatra per eseguire un esame a fibre ottiche flessibili del nasofaringe, orofaringe, ipofaringe e del laringe, soprattutto nel caso in cui egli presenti sintomi persistenti come odinofagia (forte dolore alla deglutizione), disfagia (difficoltà a deglutire), e/o cambiamenti della voce (vedi capitolo 14).

Trattamenti riparativi

Riempimenti e materiali di riparazione odontoiatrici

Le otturazioni dentali possono essere utilizzate per ripristinare la funzione dei denti che sono danneggiati o deteriorati. Ci sono diversi materiali disponibili. Le otturazioni di amalgama, che possono essere di mercurio, argento, stagno, rame e altri metalli in tracce, sono state ampiamente utilizzate per molti decenni, perché facili da utilizzare, forti e con una buona resistenza. Tuttavia, non è ancora chiaro se il mercurio nelle otturazioni di amalgama sia realmente nocivo per la salute⁽¹⁰⁾. Pertanto, l'uso di otturazioni di amalgama in pazienti con AF dovrebbe essere limitato fino a quando non saranno disponibili ulteriori certezze scientifiche.

Anche le resine sintetiche note come resine composite possono essere utilizzate come materiale di riparazione o materiale adesivo. L'utilizzo delle resine composite è possibile in tutti i tipi di denti e può sostituire l'uso di amalgama per i denti molari.

Tuttavia, i pazienti devono essere avvertiti del fatto che le resine composite sono associate ad una aumentata incidenza di carie secondarie e ad una maggiore sensibilità dentale. Le resine composite possono essere nocive per i pazienti con AF per la presenza di bisfenolo A (BPA), che ha effetti negativi sul sistema endocrino, con proprietà estrogeniche. Tuttavia, i potenziali effetti nocivi del BPA rimangono ancora controversi e non è stato ancora riconosciuto alcun rischio inaccettabile per il paziente⁽¹¹⁾. Inoltre, l'esposizione al BPA può essere ridotta con la pulizia ed il lavaggio delle superfici sigillanti e le resine composite immediatamente dopo il posizionamento⁽¹²⁾.

Il modo migliore per evitare la necessità di tali materiali è di ridurre il rischio dei pazienti di carie dentaria. Questo obiettivo può essere raggiunto cercando di ottimizzare l'igiene orale, seguendo una dieta equilibrata (a basso tenore di saccharosio), ed utilizzando il fluoro.

Trattamento ortodontico

L'uso delle griffe per la malocclusione dentale non dovrebbe costituire un problema per i pazienti con AF che non sono neutropenici o in altro modo im-

munocompromessi. Tuttavia, le staffe e i fili per le griffe possono causare traumi e infiammazione cronica in alcuni pazienti. Siccome in alcuni studi clinici l'irritazione fisica cronica è stata associata allo sviluppo di tumore del cavo orale^(13,14), si deve cercare di evitarla il più possibile nei pazienti con AF. Recentemente, è stato sviluppato un nuovo metodo di trattamento ortodontico, l'Invisalign®, che in alcuni casi selezionati elimina la necessità di utilizzare gli apparecchi tradizionali.

Gli impianti dentali

Gli impianti dentali sono costituiti da cilindri in titanio che vengono impiantati nell'osso della mascella per sostituire i denti mancanti. Essi agiscono come radici artificiali di corone o dentiere. È da notare che essere affetti da AF non è una controindicazione assoluta per gli impianti dentali. Un paziente con AF deve essere stabile (cioè non- immunocompresa o trombocitopenico) e soddisfare tutti i normali requisiti per l'impianto, come avere un sufficiente volume osseo e la capacità di mantenere una buona igiene orale.

Chirurgia orale

Gli odontostomatologi ed i chirurghi maxillofacciali sono coinvolti nella diagnosi e nella gestione di malattie, ferite e difetti del cavo orale e del massiccio facciale. I motivi più comuni che portano a consultare un odontoiatra includono la rimozione di un dente (compresa la rimozione dei terzi molari o "denti del giudizio"), il trattamento delle infezioni dentali, la biopsia di lesioni orali o la ricostruzione con protesi dentarie. I pazienti possono anche consultarlo per il trattamento di un trauma della regione della bocca o delle ossa del viso. La maggior parte delle procedure chirurgiche può essere comodamente effettuata nello studio del chirurgo maxillofacciale, dove viene spesso utilizzata una blanda sedazione. La sedazione utilizzata è simile a quella usata durante un aspirato o una biopsia del midollo osseo del paziente con AF. I pazienti con FA che non sono immunocomplessi e trombocitopenici possono essere trattati come da routine. Il dentista può avere bisogno di consultare il collega ematologo che ha in cura il paziente per chiedere eventuali chiarimenti a riguardo.

Lo sviluppo ed i cambiamenti della mucosa associate con la AF

Nei pazienti con AF è stato rilevato un numero importante di alterazioni del cavo orale e dei denti. Molti di questi cambiamenti si verificano anche in bambini sani per cui non è ancora chiaro se è colpa della stessa AF o piuttosto delle terapie fatte per i tumori del cavo orale, della testa, del collo e del midollo osseo, quali chemioterapia ad alte dosi e il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT), che influenzano negativamente lo sviluppo dei denti e delle mascelle nei bambini al di sotto dei 12 anni. A prescindere da ciò, è importante riconoscere, diagnosticare e gestire questi cambiamenti perché possono complicare la salute e la funzione della cavità orale.

Le alterazioni dello sviluppo scheletrico dentale riscontrate nei pazienti con AF includono:

- Microdontia (denti più piccoli del normale).
- Denti sovrannumerari.
- Agenesia (denti che non si sviluppano normalmente).
- Cambiamento del colore dello smalto dentale (ad esempio, denti troppo scuri o denti scoloriti, oppure smalto opalescente).
- Anomalie della forma del dente, della rotazione e della posizione dei denti all'interno della bocca.
- Ritardo di sviluppo dei denti (di solito denti permanenti), compresa una ritardata perdita dei denti "da latte" ed una ritardata eruzione dei denti permanenti rispetto ai coetanei sani.
- Micrognazia (o mandibola poco sviluppata).

Le alterazioni del cavo orale che sono state evidenziate nei pazienti con AF includono:

- Gengivite (infiammazione delle gengive) e periodontite (malattia parodontale).
- Macroglossia (lingua insolitamente grande).
- Alterazioni della coagulazione, incluso il sanguinamento delle gengive e le lesioni post traumatiche.
- Pigmentazione anormale della lingua, della mucosa delle guance, della bocca e delle gengive.
- Carie dentaria.
- Disfunzione delle ghiandole salivari con conseguente alterata produzione o composizione della saliva, che può aumentare il rischio di carie e di infezioni del cavo orale.
- Ulcere del cavo orale.
- Tumore del cavo orale e del distretto testa-collo.

Tabella 1 - Gestione delle ulcere aftose ricorrenti

Trattamento	Dose e programma di trattamento
Anestetici topici	Lidocaina 2% viscosa Doxepina soluzione
Agenti di rivestimento	Idrossipropilcellulosa film (Zilactin®)
Corticosteroidi topici	Clobetasolo 0,05 % gel Flucinonide 0,05 % gel Mg/ml desametasone elisir Budesonide inalatore
Iniezione intralesionale	Triamcinolone 40 mg/ml (0,1-0,3 ml)
Terapia sistemica	Prednisone 0,5-1 mg/kg Talidomide

Valutazione delle ulcere del cavo orale nei pazienti con AF

È estremamente importante per i medici saper fare differenza tra le afte, le ulcerazioni causate da una condizione nota come stomatite aftosa, e le ulcerazioni orali dovute ad altre cause potenziali.

- L'**afte** è una lesione che spesso si sviluppa dopo un trauma lieve e guarisce entro circa 4-7 giorni.
- La **stomatite aftosa** è caratterizzata dalla presenza di più ulcere/afte che appaiono simultaneamente e si ripete almeno una volta al mese (insieme alle lesioni precedentemente comparse e invia di guarigione). La maggior parte dei casi di stomatite aftosa può essere trattata con steroidi topici applicati direttamente sulla lesione (vedi Tabella 1).
- I pazienti che presentano neutropenia (bassa conta di neutrofili) possono sviluppare ulcere del cavo orale che sono clinicamente indistinguibili dalle afte. Queste lesioni possono svilupparsi spontaneamente o dopo un trauma lieve (come un lieve morso), ma tendono a peggiorare e sono molto dolorose. Le ulcere associate alla neutropenia possono essere segno precoce di patologia a carico del midollo osseo, quali l'anemia aplastica o la leucemia, anche se spesso altri segni e sintomi sistematici della compromissione del midollo osseo possono essere presenti. Inoltre, le terapie per il cancro come la chemioterapia possono causare neutropenia grave e di conseguenza ulcerazioni.
- Le infezioni da virus dell'herpes simplex (HSV), possono causare ulcerazioni della mucosa orale e delle labbra. Queste lesioni sono spesso associate a disfunzione immunitaria grave che spesso accompagna AA, MDS e AML. Possono anche verificarsi dopo chemioterapia ad alta dose o HSCT.

Nei pazienti con AF le ulcere del cavo orale si verificano frequentemente e questo può essere fonte di ansia a causa dell'elevato rischio di carcinomi del cavo orale di questi individui. Le ulcere o le altre lesioni del cavo orale che non si risolvono entro 10 giorni devono essere valutati da personale sanitario dedicato al problema. La più grave lesione orale associata all'AF è la neoplasia maligna, più comunemente i carcinomi a cellule squamose (SCC), che saranno discussi in dettaglio nel capitolo 14.

Igiene orale prima e dopo il trattamento di disfunzione del midollo osseo e tumori

La gestione e il trattamento dei tumori del cavo orale e del midollo osseo può sfociare in un ampio spettro di complicanze per i pazienti con AF.

La prevenzione ed il controllo delle complicanze a livello del cavo orale possono migliorare la qualità di vita del paziente e, in molti casi, migliorare i risultati dei trattamenti eseguiti dal paziente.

Prima delle terapie per le neoplasie maligne del cavo orale o per le disfunzioni del midollo osseo, i pazienti devono essere sottoposti ad un esame orale ed una valutazione dentale. La cura dei denti dovrebbe concentrarsi sull'eliminazione delle malattie dentali ed orali che possono contribuire al sopraggiungere di complicanze durante le terapie mediche.

I denti con una prognosi a lungo termine infausta a causa della malattia parodontale e/o i denti ritenuti non suscettibili di ricostruzione devono necessariamente essere estratti. Nelle situazioni in cui le estrazioni non sono possibili a causa dello stato di salute del paziente, degli antibiotici possono essere posti in

Tabella 2 - I problemi di salute orale nei pazienti con disfunzione del midollo osseo

Problema di salute orale	Causa	Gestione
Sanguinamento	Trombocitopenia (diminuzione delle piastrine)	Evitare traumi orali Prevenire l'infezione
Infezioni batteriche	Globuli bianchi ridotti, soprattutto neutrofili Infezioni secondarie a lesioni traumatiche del cavo orale	Mantenere un'ottima igiene orale Collutori antibatterici Antibiotici sistemici per le infezioni gravi
Infezioni fungine (infezioni da lieviti)	Globuli bianchi ridotti, soprattutto neutrofili Perdita di funzione della ghiandola salivare Uso di antibiotici sistemici	Antifungini (nistatina, clotrimazolo) per via orale per le infezioni locali Gli antifungini sistemici per le infezioni estese
Infezioni virali (virus herpes simplex HSV), ma anche virus della varicella zoster (VZV), citomegalovirus (CMV), o coxsackie virus	Disfunzioni immunitarie, compresa neutropenia	Farmaci antivirali sistemici (aciclovir e valaciclovir)
Ritardo di guarigione dei tessuti orali	Globuli bianchi ridotti, soprattutto neutrofili con conseguenti infezioni secondarie Anemia severa	Riparazione primaria dei siti di estrazione o chirurgici Ridurre il rischio di trauma e irritazione Prevenire l'infezione secondaria
Iperplasia gengivale sanguinamento e dolore	Accumulo di cellule leucemiche nel tessuto gengivale, solitamente in risposta alla gengivite Iperplasia gengivale indotta da farmaci	Mantenere un'ottima igiene orale Trattare la malattia leucemica Considerare la modifica dei farmaci inducenti l'iperplasia gengivale
Neuropatie del cavo orale e del viso (danni ai nervi)	Compressione dei fasci nervosi da parte di cellule leucemiche, con conseguente intorpidimento e formicolio	Trattare la malattia leucemica

profondità nelle tasche parodontali per parecchie settimane al fine di ridurre le cariche batteriche in tal sede e quindi auspicabilmente, ridurre il rischio di infezioni periodontali.

Prima si sottoporre il paziente a radioterapia, il medico deve esaminare il protocollo di irradiazione proposto, con particolare attenzione a:

- I denti che sono inclusi all'interno dei campi di irradiazione.
- La dose totale di radiazione che questi denti (e l'osso circostante) riceveranno.
- Le ghiandole salivari incluse nel campo di irradiazione e la dose totale di radiazioni che queste ghiandole salivari riceveranno.

I pazienti devono essere ben informati sulle possibili complicanze della chirurgia delle neoplasie della testa e del collo, della radioterapia, della chemioterapia, del trapianto di cellule staminali ematopoietiche, comprese le cause, la prevenzione e la gestione delle eventuali conseguenti complicanze.

I pazienti devono essere responsabilizzati sul mantenimento del massimo livello di igiene orale e sull'adesione a protocolli volti a ridurre il rischio di complicanze conseguenti a terapie necessarie per le neoplasie della cavità orale e del midollo osseo.

Dopo HSCT è essenziale una igiene orale di routine per il mantenimento della salute orale e la prevenzione di infezioni e problemi di sanguinamento associati a gengiviti e parodontopatie. Una volta possibile rieseguire l'esame dei denti dopo HSCT, il medico deve valutare attentamente i denti ed i tessuti periodontali del paziente anche prescrivendo esami radiologici nel caso in cui non fossero stati eseguiti nella fase di pre-trapianto. Tuttavia, per poter eseguire tutta la routine del trattamento dentale in elezione, compresa la pulizia dei denti ed la riparazione, bisogna aspettare che il sistema immunitario del paziente sia sufficientemente ristabilito.

Se un paziente ha urgente bisogno di cure dentali prima che il sistema immunitario si sia ristabilito, il dentista ed il medico di riferimento devono decidere quale supporto aggiungere alle cure mediche. La terapia di supporto può comprendere antibiotici in profilassi, la somministrazione di immunoglobuline, l'adeguamento dei dosaggi degli steroidi e le trasfusioni di piastrine se il paziente ha un rischio significativo di sanguinamento. Gli sciacqui con clorexidina immediatamente prima del trattamento sono consigliati.

Regimi antibiotici in profilassi (American Heart Association protocolli di prevenzione per l'endocardite) sembrano essere efficaci e vengono prolungati nel caso di un'infezione dentale in corso o in caso di un ritardo di guarigione. I dentisti dovrebbero anche poter utilizzare materiali di occlusione come le resine ed i dispositivi di aspirazione ad alto volume per ridurre al minimo la polverizzazione dei materiali da parte delle apparecchiature e ridurre le probabilità che il paziente inali le sostanze pericolose utilizzate nelle cure dentali. Il team medico per la cura del cavo orale deve anche mirare a ridurre la complessità delle terapie ed accorciare i tempi di trattamento.

Commissione del Capitolo

David K. formata dalla, DDS, Mark M. Schubert, DDS, MSD *

e Flavia R. Teles, DDS, MS, DMSc #

* Presidente della Commissione

#Consensus conference presenter

Bibliografia

1. Meurman JH, Uittamo J (2008): Oral micro-organisms in the etiology of cancer. *Acta Odont Scan*, 66 (6): 321-326.
2. Hooper SJ, Wilson MJ, Crean SJ (2009): Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head and Neck*, 31 (9): 1228-1239.
3. Tezal M, *et al.* (2009): Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Can Epidemiol Biomarker Prev*, 18 (9): 2406- 2412.
4. Meurman JH (2010): Oral microbiota and cancer. *J Oral Microbiol*, 2: 10.3402/jom.v2i0.5195.
5. Bebek G, *et al.* (2012): Microbiomic subprofiles and MDR1 promoter methylation in head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Mol Genet*, 21 (7): 1557-1565.
6. Abnet CC, *et al.* (2008): Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17 (11): 3062-3068.
7. Mattioli TM, *et al.* (2010): Salivary flow rate, calcium, urea, total protein, and amylase levels in Fanconi anemia. *J Ped Hematol Oncol*, 32 (2): e46-49.
8. Werner CW, Seymour RA (2009): Are alcohol containing mouthwashes safe? *Br Dent J*, 207 (10): E19; Discussion 488-489.
9. Cortelli SC, Cortelli JR, Shang H, McGuire JA, Charles CA (2013): Long- term management of plaque and gingivitis using an alcohol-free essential oil containing mouthrinse: a 6-month randomized clinical trial. *Am J Dent*, 26 (3): 149-155.
10. Crespo-Lopez ME, *et al.* (2009): Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacol Res*, 60 (4): 212-220.
11. Schmalz G (1998): The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials. *Eur J Oral Sci*, 106 (2 Pt 2): 696-706.
12. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ (2010): Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics*, 126 (4): 760-768.
13. Vaccarezza GF, Antunes JL, Michaluart-Junior P (2010): Recurrent sores by ill-fitting dentures and intra-oral squamous cell carcinoma in smokers. *J Public Health Dent*, 70 (1): 52-57.
14. Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M (2010): Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med*, 39 (7): 513-517.
15. Linet MS (2012): Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA: Cancer J Clin*, 62 (2): 75-100.

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Introduzione

► È bene sapere

Un elenco completo delle definizioni è previsto alla fine di questo capitolo. Qui di seguito sono elencati alcuni termini che bisognerebbe conoscere:

Cellule staminali. Cellule che possono svilupparsi in uno dei tanti tipi di diverse cellule specializzate del nostro corpo.

Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT). Procedura medica che prevede la distruzione delle cellule staminali presenti nel midollo osseo di un paziente e la sostituzione con le cellule staminali del midollo osseo di un donatore non consanguineo con un sistema HLA totalmente o parzialmente compatibile.

Antigene leucocitario umano (HLA). Proteina che si trova sulla superficie delle cellule del nostro corpo; questa proteina aiuta il corpo ad identificare cosa sia “proprio” e cosa sia “estraneo”. Un donatore HLA compatibile aumenta le probabilità che il paziente accetti le cellule trapiantate e viceversa.

Al momento della pubblicazione, il trapianto allogenico con cellule staminali emopoietiche (HSCT) rimane l'unico trattamento in grado di correggere le complicanze ematologiche più comuni alla maggior parte dei pazienti con anemia di Fanconi (AF). I trapianti da fratello HLA-identico sono generalmente associati ad ottimi risultati. Attualmente, il tasso di sopravvivenza per i bambini di età inferiore a 10 anni è dell'85% e per bambini e adulti insieme del 65%⁽¹⁾. Al contrario dei trapianti da fratelli HLA-identici, i trapianti da donatore alternativo (cioè donatore non familiare HLA identico o familiare aploidentico) sono più complessi a causa di un maggiore rischio immunologico. Nel corso del tempo, tuttavia, i tassi di sopravvivenza sono sempre più simili tra i diversi tipi di donatori⁽¹⁾.

Considerata l'esclusività delle complicanze associate al HSCT e gli effetti collaterali tardivi associati all'AF, per quanto possibile, si consiglia ai pazienti di rivolgersi a centri selezionati per tutte le cure mediche specifiche dell'AF. Anche se in tutto il mondo questi centri specializzati sono ancora pochi, i pazienti che vi si recano non solo contribuiscono ed aiutano l'avanzare della ricerca scientifica sull'AF, ma ne possono beneficiare. I notevoli miglioramenti raggiunti nel

capo dei trapianti per i pazienti con AF negli ultimi decenni, per esempio, non sarebbero stati possibili senza la ricerca che ha beneficiato della concentrazione di tali pazienti nei suddetti centri di riferimento.

Il trattamento dei pazienti nei centri selezionati può aiutare i medici e gli stessi ricercatori a migliorare la gestione delle condizioni cliniche associate all'AF che si sviluppano nel corso della loro vita, come in particolare il cancro.

Questo capitolo descrive lo stato attuale delle conoscenze in questo ambito e studia le seguenti problematiche specifiche dell'HSCT nei pazienti con AF:

- Aspettative di sopravvivenza dei pazienti dopo HSCT.
- Possibilità dell'HSCT: indicazioni, il rinvio ad un centro di trapianto, le valutazioni iniziali e l'identificazione del donatore.
- Rischi potenziali dell'HSCT: il condizionamento pre-trapianto, l'immunosoppressione per la GvHD e la profilassi per le malattie infettive.
- Trapianto: valutazione pre-trapianto, lo stato del trapianto e gli effetti tardivi dell'AF e del trapianto.
- Le alternative all'HSCT.

► È bene sapere

Graft-versus-host disease (GvHD). Questa complicanza si verifica quando le cellule immunitarie nel midollo trapiantato considerano il paziente come "estraneo" e ne attaccano il corpo.

Sindrome mielodisplastica (MDS). Un insieme di condizioni che si sviluppano quando le cellule del sangue nel midollo osseo iniziano a cambiare la loro morfologia (ad esempio, presentano un cambiamento nella dimensione e nell'aspetto del nucleo e del citoplasma). Questa condizione è nota anche come "preleucemia".

Sangue del cordone ombelicale (UCB). Sangue presente nella placenta e nel cordone ombelicale di un neonato dopo la nascita. Questo sangue contiene un elevato numero di cellule staminali, che può essere utilizzato per i trapianti.

I recenti sviluppi nell'HSCT per AF

L'esperienza generale con il trapianto HSCT per il trattamento della FA è stato spiegato nel dettaglio altrove⁽¹⁻¹²⁾.

Dagli studi scientifici effettuati sino ad oggi e dai registri, sono tre gli importanti risultati ottenuti:

- I tassi di sopravvivenza dopo HSCT continuano a migliorare, in particolare per i pazienti sottoposti al trapianto da donatore alternativo al fratello HLA-identico.
- I risultati migliori dell'HSCT si hanno nei pazienti al di sotto dei 10 anni, nei pazienti negativi per infezione da citomegalovirus (CMV), nei pazienti poco o per nulla trattati con derivati emopoietici e nei pazienti trattati con fludarabina in regime di condizionamento prima dell'HSCT.

Riquadro 1
Recenti osservazioni relative al trapianto HSCT nei pazienti con AF
I pazienti che evitano trasfusioni e infezioni sistemiche tendono ad avere risultati superiori nell'HSCT da donatore non consanguineo.
In ordine di priorità: per il trapianto di pazienti senza donatore consanguineo 7-8/8 loci HLA-compatibili, i risultati attesi da un trapianto da donatore adulto non consanguineo 7-8/8 loci HLA-compatibili e da sangue di cordone ombelicale (UCB) 5-6/6 loci HLA-compatibili sono migliori di quelli del trapianto con cellule emopoietiche da cordone ombelicale da donatore 4/6 loci HLA- compatibili.
Per i pazienti con AF trapiantati, il rischio di cancro sembra essere principalmente associato con lo sviluppo di importanti graft-versus-host disease (GvHD) senza chiaro rapporto con un particolare regime di condizionamento.

- Le tecnologie della fecondazione *in vitro* (IVF) e la diagnosi genetica pre-trapianto (PGD) possono essere utili per fornire un donatore familiare sano HLA-compatibile. L'uso di queste tecnologie riduce la necessità di un regime di condizionamento a dosi superiori e l'esposizione ai rischi di HSCT da donatore alternativo.

Dalle edizioni delle Linee Guida pubblicate nel 2003 e nel 2008, i risultati della sopravvivenza sono notevolmente migliorati per i pazienti con AF, principalmente grazie ai miglioramenti nel piano di trattamento, nella compatibilità HLA tra donatore e paziente, nell'indicazione precoce a HSCT prima del manifestarsi della sindrome mielodisplastica (MDS), della leucemia acuta e/o di un'infezione sistemica.

Diverse altre osservazioni sull'HSCT sono state fatte successivamente alla precedente edizione delle Linee Guida (Riquadro 1).

Le aspettative di sopravvivenza dei pazienti

Donatori consanguinei per HSCT

In un'analisi di 209 pazienti con AF che sono stati trapiantati con cellule staminali emopoietiche da donatore consanguineo HLA-identico tra il 1994 e il 1999, la sopravvivenza a 3 anni era 81% nei pazienti più giovani di 10 anni (109 pazienti) e $69 \pm 10\%$ nei pazienti di età superiore a 10 anni (100 pazienti)⁽²⁾. Ad oggi, sempre meno pazienti sottoposti a trapianto da donatore consanguineo HLA-identico ricevono radioterapia, un trattamento che può essere associato ad effetti tardivi, come un basso livello di ormoni tiroidei. Nel più ampio studio monocentrico sul regime di condizionamento senza radioterapia⁽⁵⁾, 85 pazienti con AF (età mediana 9 anni, da 3 a 34 anni) sono stati trattati tra il 1999 e il

2011. Di questi 85 pazienti, 82 sono stati trattati per anemia aplastica e 3 sono stati trattati per la Sindrome Mielodisplasica. Il condizionamento è consistito da ciclofosfamide (CY) 15 mg/kg × 4 giorni (60 mg/kg dose totale) in associazione con metotrexate (MTX) ed un'immunosoppressione con ciclosporina (CSA) per evitare la GvHD. Al momento dell'ultima descrizione dei dati, circa l'85% dei pazienti sono sopravvissuti a 5 anni, con un maggiore (96%) tasso di sopravvivenza tra i pazienti che avevano meno di 10 anni (48 pazienti) al momento del trapianto.

In particolare, tutti i pazienti con MDS sono recidivati dopo HSCT e sono morti di malattia progressiva nonostante l'invio ad un secondo trapianto. I rigetti si sono verificati in circa il 7% dei pazienti, in 17 dei 81 pazienti si è verificata GvHD acuta e in 23 dei 78 pazienti valutabili GvHD cronica.

Siccome i trapianti possono portare a GvHD acuta e cronica e sono associati a tumori nel corso della vita, MacMillan *et al.* hanno modificato le procedure di trapianto al fine di ottenere una deplezione delle cellule T del midollo osseo, anche nei trapianti da donatori consanguinei. Questa è nota per essere la miglior strategia per ridurre al minimo il rischio di GvHD^(1,3). Presso l'Università del Minnesota, i pazienti sono stati condizionati con CY 5 mg/kg × 4 giorni (20 mg/kg dose totale), fludarabina (FLU) 35 mg/m² × 5 giorni (175 mg/m² dose totale), e immunoglobulina antitimocitaria (ATG) 30 mg/mg × 5 giorni (150 mg/kg dose totale) seguite dal trapianto di midollo osseo T depleto e CSA o metilprednisolone o micofenolato mofetile (MMF) per prevenire la GvHD. Dei 23 pazienti (età mediana 8,5 anni; range tra 3,2 e 43,3 anni) inclusi nello studio, il 92% sono sopravvissuti per almeno 5 anni. Un unico ricevente sangue dal cordone ombelicale ha sviluppato GvHD acuta ed è morto; questo è stato l'unico paziente con GvHD acuta. Nessuno dei pazienti ha sviluppato mancato attecchimento/rigetto o GVHD cronica.

Nel 2008, Pasquini ed i suoi collaboratori hanno messo a confronto i risultati dei trapianti con regimi di condizionamento includenti la radioterapia (77 pazienti) e senza radioterapia (71 pazienti) pre-trapianto da donatore consanguineo HLA-compatibile, come riportato dal (CIBMTR) Centro Internazionale di ricerca sul trapianto di sangue e midollo osseo⁽⁶⁾. Con un follow-up mediano di 5 o più anni per entrambi i gruppi, in generale, i tassi di sopravvivenza sono stati di 78% e 81% a 5 anni (p = 0,61), rispettivamente, suggerendo che non ci sono vantaggi con il condizionamento includente il trattamento radioterapico.

Studi futuri sono necessari per valutare se il trattamento radioterapico durante il condizionamento aiuta a prevenire la recidiva di malattia nei pazienti con MDS o nelle malattie più avanzate.

HSCT da donatore non consanguineo

Siccome la maggior parte dei pazienti con AF non hanno un donatore consanguineo sano, devono essere studiati tipi i diversi tipi di donatori alternativi. I due tipi più comuni sono donatori volontari adulti registrati in organizzazio-

ni come la National Marrow Donor Program (NMDP) e tutti coloro che hanno conservato in banca o donato il sangue del cordone ombelicale (UCB) ottenuto dalla placenta dopo la nascita di un bambino.

Presso l'Università del Minnesota, 48 pazienti affetti da AF (di età compresa tra 1,7 e 34,3 anni) con anemia aplastica o MDS hanno ricevuto Fludarabina, CY e ATG ed una bassa dose di irradiazione corporea totale (TBI) (300 cGy) seguita da trapianto di midollo T-depleto da donatore non familiare 7-8/8 HLA-compatibile (32 pazienti) o da trapianto di UCB HLA-non totalmente compatibile (16 pazienti) nel caso in cui non era disponibile un donatore non familiare compatibile.

In tutti i soggetti il trapianto di midollo osseo ha attecchito in una mediana di 11 giorni (range da 9 a 23 giorni). Al contrario, nei pazienti trapiantati con le cellule da cordone ombelicale l'atteccimento è stato solo 88% in una mediana di 19 giorni (range da 10 a 40 giorni). L'incidenza di GvHD acuta e cronica è stata bassa (12% e 6%, rispettivamente), con risultati analoghi in pazienti trapiantati da midollo osseo e UCB. La sopravvivenza complessiva per l'intera coorte è stata pari al 78% a una mediana di 2,9 anni (range da 0,6 a 6,3 anni). Tuttavia, i pazienti senza una precedente storia di infezione opportunistica o trasfusioni per il 92% (intervallo di confidenza 95%, dal 54% al 99%) hanno avuto una possibilità di sopravvivenza a 5 anni (1; MacMillan, dati non pubblicati).

In via preliminare e in uno studio multicentrico riportato da Boulad ed i suoi collaboratori sono state esaminate la sicurezza e l'efficacia di un nuovo regime di condizionamento nei pazienti sottoposti ad HSCT da donatore non consanguineo, in 27 pazienti (età media 8,1 anni, range 4,3-31,8 anni), principalmente con anemia aplastica e/o MDS, che hanno ricevuto la Fludarabina, CY, e ATG in combinazione con busulfano (BU) seguita da trapianto con cellule staminali emopoietiche periferiche T-deplete. In tutti i pazienti il trapianto è attecchito tranne che in uno nel quale tardivamente, è avvenuto il rigetto. GvHD di grado 2-4 si è verificata solo in 1 paziente. In un solo paziente si sono manifestate tossicità di grado moderato/grave cioè grave ipertensione polmonare e malattia veno-occlusiva epatica. La mediana del tempo di follow-up è stata di 8 mesi (range da 0,5 a 37,8 mesi), e 19 dei 23 pazienti erano vivi al momento della fine dello studio⁽¹²⁾.

Valutazione della possibilità di trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Indicazioni per l'HSCT

Con il miglioramento dei risultati, le indicazioni per un HSCT da donatore alternativo sono sempre più simili alle indicazioni per l'HSCT da donatore consanguineo. Pazienti con un rischio eccezionale di mortalità correlata al trapianto (ad es. pazienti con gravi disfunzioni organiche, i soggetti da 35 anni in su, e quelli con tumori maligni preesistenti o infezioni sistemiche) potrebbero

Riquadro 2
L'eleggibilità all'HSCT da donatore consanguineo o da donatore alternativo
Anemia aplastica (emoglobina <8 g/dL o neutrofili <500/ μ l o conta delle piastrine <30.000/ μ l)
MDS o leucemia acuta
Anomalie citogenetiche complesse progressive*
Assenza di infezioni attive
Donatore disponibile
Ordine di priorità:
Fratello HLA 8/8 (seguita 7/8) alleli compatibili
Altro familiare HLA 8/8 (seguita da 7/8) alleli-compatibili
Non familiare adulto HLA 8/8 (seguita da 7/ 8) alleli-compatibili
UCB HLA 5-6/6 alleli-compatibili
Gli altri (UCB 4/6 o consanguinei aploidentici)**

* Vi è attualmente una mancanza di unanimità su questo criterio.

** I trapianti aploidentici non sono comuni nell'AF, ma ci sono state alcune segnalazioni di successo. I trapianti aploidentici devono essere considerati in pazienti con nessun'altra alternativa. Alcuni piani di trattamento con aploidentici sono seguiti da importanti dosi di CY dopo il trapianto. Questo agente ad alte dosi viene generalmente evitato nei pazienti con AF perché estremamente sensibili ad alte dosi di CY e a rischio di grave tossicità, sebbene l'esperienza nel programma Curitiba (Bonfim, comunicazione personale) è stata favorevole.

scegliere di adottare prima diverse soluzioni di trattamento, come per esempio fattori di crescita ematopoietici e androgeni. Le alternative vengono discusse più avanti in questo stesso capitolo.

I pazienti che sviluppano citopenia grave e persistente [cioè emoglobina (Hgb) <8 G/dl (valore normale 12-14), conta assoluta dei neutrofili (ANC) <500/ μ l (valori normali 2.500-4.500), e/o piastrine (PLT) <20.000/ μ l (valori normali 0 150.000-450.000)] o MDS o leucemia, dovrebbero essere considerati per l'HSCT se non troppo anziani, hanno una adeguata funzionalità degli organi e non hanno infezioni acute in atto (Riquadro 2). Il trapianto deve essere considerato più precocemente per i pazienti con mutazioni genetiche specifiche, che sono considerati a rischio particolarmente elevato per una rapida progressione in MDS o leucemia ed hanno tempi di sopravvivenza decisamente più brevi (per esempio, mutazioni genetiche⁽¹³⁾ BRCA-correlate). La natura predittiva delle mutazioni genetiche specifiche è un campo molto attivo per la ricerca clinica.

L'indirizzamento del paziente ad un centro di trapianto

La maggior parte dei centri di trapianto non hanno esperienza con la AF. Alcuni centri potrebbero avere un'esperienza limitata a trapianti di midollo osseo

nei soli pazienti adulti o a trapianti con uso di cellule autologhe (proprie del paziente), o occuparsi di trapianti sia autologi che allogenici.

Anche i più grandi centri di riferimento con esperienza di trapianti di midollo alloogenico nei bambini e negli adulti hanno spesso poca o nessuna esperienza riguardo i pazienti affetti da AF e le complicanze a lungo e breve termine che sopravvengono in questa popolazione di pazienti.

Per meglio valutare la potenziale preparazione del team medico che seguirà il trapianto, al momento della prima telefonata o della visita si dovrebbero porre domande specifiche a riguardo (Riquadro 3).

Ulteriori informazioni possono essere reperite sul sito web NMDP, disponibile all'indirizzo: http://bethematch.org/Patient/Transplant_Planning/Choosing_a_Transplant_Center/U_S_Transplant_Centers.aspx.

È da notare inoltre che, le informazioni relative al centro di riferimento specifiche per l'AF sono di solito difficili da discernere perché l'AF è spesso associata ad altre malattie come l'anemia falciforme e l'anemia di Diamond Blackfan sotto la categoria "anomalie ereditarie della differenziazione eritrocitaria". Inoltre, questi dati non descrivono l'esperienza del centro valutando uno specifico regime di trattamento personalizzato proposto ad un singolo individuo; ad esempio, un paziente con AF che ha anemia aplastica rispetto ad un paziente con AF e MDS o leucemia.

I medici di base e le compagnie di assicurazione possono talvolta associarsi ad alcuni centri di trapianto, perché hanno esperienza per i loro pazienti affetti da leucemia. La vicinanza a casa potrebbe non essere un vantaggio per il paziente affetto da AF se non è disponibile nelle vicinanze una competenza specifica per l'AF. Se la compagnia di assicurazione è associata ad un centro per il trapianto

Riquadro 3

Domande per valutare l'esperienza di un centro trapianti per l'AF

Qual è il numero totale dei trapianti che il centro ha eseguito in particolare nei pazienti con AF?

Quanti trapianti sono stati eseguiti per AF ogni anno negli ultimi 5 anni? Quanti di questi pazienti sono ancora vivi?

Quale regime di condizionamento proponete? La prego di dirmi la dose giusta di ogni farmaco e la dose di irradiazione (se applicabile). Quanti pazienti sono stati trattati con questo regime in questo centro? Quanti di loro sono ancora in vita?

Qual è il rischio di GvHD acuta e cronica in pazienti con AF con questo regime? Come pensate di evitare la GvHD?

Per quanto tempo seguite il paziente (me/mio figlio/mia moglie)? Chi seguirà il paziente (me e mio figlio/mia moglie) a lungo termine?

di midollo osseo (BMT) che ha limitata o nessuna esperienza relativa alla AF, la società di assicurazioni spesso approva lo spostamento del paziente presso un centro con esperienza per AF anche perché la compagnia è a conoscenza delle differenze di esperienza dei vari centri e dell'importanza dell'esperienza per la sopravvivenza del paziente. La non disponibilità dell'assicurazione a finanziare un trapianto in una struttura specializzata o la mancanza di una copertura completa possono esser contestate con successo (*NdT*: paragrafo adattato alla realtà degli USA).

Nota importante. La compagnia di assicurazioni può indicare un centro di trapianto dedicato alla AF che non sia un “Centro di eccellenza”. Questo non si riflette necessariamente sull'idoneità o la qualità del centro. Il “Centro di Eccellenza” è la denominazione della società di assicurazioni per indicare che il centro ha soddisfatto i suoi criteri ed opera sotto un contratto negoziato con la compagnia di assicurazione. Di regola, una famiglia non dovrebbe accettare subito il rifiuto da una compagnia assicurativa senza chiedere prima se il centro di trapianto con esperienza possa direttamente negoziare con l'assicuratore nel caso in cui tale centro sia desiderato per il trapianto.

Le prime valutazioni

Prima della prima visita a un centro di trapianto per l'AF, al medico del paziente interessato bisognerebbe chiedere di mettere insieme tutte le informazioni cliniche possibili in modo tale da aiutare il medico che si occuperà del trapianto a dare le migliori indicazioni, se il paziente siete voi, il vostro bambino, o il vostro coniuge. Questo pacchetto dovrebbe includere le informazioni elencate nel Riquadro 4.

L'anamnesi

Le manifestazioni e le complicanze associate alla AF variano enormemente da un paziente all'altro. Poiché alcune malformazioni e alcune terapie in atto possono avere un impatto significativo sul piano di trattamento proposto per la procedura dell'HSCT, il medico deve ottenere un'anamnesi medica completa, inclusa la valutazione della gravità delle malformazioni (in particolare quelle del cuore e i reni) e dei trattamenti eseguiti in passato o attualmente in corso. Nell'anamnesi, il medico trapiantologo deve pretendere che siano dettagliate con cura tutte le complicanze infettive, l'uso pregresso di androgeni, gli interventi chirurgici e le neoplasie maligne, in quanto si tratta di complicanze che possono influenzare il piano di trattamento del trapianto da eseguire. La cartella clinica deve riportare nel dettaglio tutti i precedenti interventi chirurgici (ad es., per fistola transesofagea, atresia duodenale, reflusso ureterale); i trattamenti medici (ad es., metoclopramide e ranitidina per reflusso gastroesofageo o Bactrim per la profilassi delle infezioni dei pazienti con reflusso uretrale); la storia trasfusionale (es. numero di trasfusioni di globuli rossi e piastrine); l'uso di an-

Riquadro 4 Preparazione alla prima valutazione pre-HSCT
<p>Storia della malattia</p> <p>Diagnosi dell'Anemia di Fanconi (data e luogo del test per AF)</p> <p>I sintomi presentati che hanno motivato a sottoporsi ai tests per AF</p> <p>I risultati del test di complementazione/ della ricerca della mutazione (se effettuata)</p> <p>Elenco degli organi coinvolti</p> <p>Esami del sangue più recenti</p> <p>Storia di trasfusioni</p> <p>Storia di infezioni</p>
<p>Anamnesi</p> <p>La nascita e la storia perinatale (numero di gravidanze e aborti spontanei prima della nascita del paziente); le complicanze durante la gravidanza ed il parto; i punteggi di APGAR; la presenza di difetti alla nascita</p> <p>Crescita (curve di altezza e peso)</p> <p>Tappe dello sviluppo</p> <p>Interventi chirurgici</p> <p>Ricoveri</p> <p>Vaccini</p>
<p>Farmaci in atto ed allergie</p> <p>Elenco di tutti i farmaci in uso, anche quelli da banco, così che il medico può decidere quali farmaci potrebbero danneggiare il midollo osseo</p> <p>Elenco dei farmaci in uso associati a reazioni e gravità delle reazioni</p> <p>Anamnesi familiare</p> <p>Numero di fratelli; sono stati testati per AF?</p> <p>Anamnesi sia dei genitori del paziente, che dei parenti di prima e seconda generazione, in particolare rilevando tumori, anemie e difetti alla nascita</p>
<p>Storia sociale</p> <p>Ambiente domestico, esposizione a sostanze chimiche, tipi di animali domestici</p> <p>L'esperienza a scuola (ad esempio problemi di apprendimento)</p>

drogeni (ad esempio, tipo, dose, e durata), e le altre notizie cliniche in generale, come le vaccinazioni, le allergie, l'uso di vitamine, di supplementi di ferro, o di rimedi a base di erbe.

Anamnesi familiare

L'anamnesi familiare è estremamente importante. Senza alcuna eccezione, tutti i fratelli veri (cioè figli dello stesso padre e madre), indipendentemente dal loro aspetto, dalla conta delle cellule ematiche, dall'HLA, o dal gruppo sanguigno, devono essere studiati per l'AF. È stato ripetutamente dimostrato che i

fratelli che sembrano essere completamente sani e che non presentano alcuna manifestazione clinica potrebbero essere affetti da AF. Inoltre, è importante scoprire se ci sono fratelli che non vivono in famiglia e, se per ragioni di compatibilità tra donatori, il bambino con l'AF è adottato.

Storia sociale

Il medico dovrebbe poter avere informazioni sul comportamento a scuola e sul lavoro.

Improntare una discussione aperta sul consumo di alcool e fumo (sigarette o cannabis) è molto importante per il rischio di cancro e delle infezioni nel periodo post trapianto.

Inoltre, il medico dovrebbe informarsi circa l'uso di altri farmaci che possono potenzialmente interferire con la funzionalità epatica del paziente o il metabolismo dei farmaci durante e dopo il trapianto.

Le terapie mediche in atto

Dal team medico deve essere valutato l'utilizzo di farmaci complementari.

Alcuni agenti, come l'echinacea, che è in grado di aiutare il sistema immunitario e prevenire il raffreddore, l'influenza, le infezioni, può causare eruzioni cutanee o diarrea che ricordano i sintomi della GvHD. Altri integratori, come il ginkgo, che si ritiene sia utile per la cura dell'asma e della bronchite cronica, nonché migliori la memoria, può causare problemi di sanguinamento. L'erba di San Giovanni, che si ritiene sia utile per trattare ansia e depressione, può interferire con il metabolismo della ciclosporina A, un importante farmaco utilizzato nella fase iniziale dei trapianti. Una sintesi dei diversi risultati pubblicati dei potenziali effetti collaterali delle terapie complementari può essere cercata in <http://nccam.nih.gov>.

Esame obiettivo

Prima dell'HSCT, il medico dovrebbe valutare i potenziali fattori che possono modificare il rischio o il piano terapeutico per il trapianto. Si deve prestare particolare attenzione alla zona orofaringea (per controllare le lesioni precancerose, i siti di infezione e la salute dentale); le orecchie (per controllare l'udito); il naso ed i seni paranasali (per verificare la presenza di eventuali infezioni); l'apparato respiratorio (per verificare la presenza di infezioni o malattie respiratorie reattive); ed il sistema urogenitale (per verificare la presenza di infezioni, le anomalie della vescica, o le lesioni cervicali e della vulva precancerose). L'esame obiettivo clinico generale deve documentare con cura le alterazioni cutanee preesistenti (ad es., le macchie caffelatte, le aree di iper- o ipopigmentazione, le anomalie delle unghie, i nei e le lesioni caratteristiche di carcinoma a cellule squamose o melanoma), i toni cardiaci, le dimensioni del fegato e della milza, le cicatrici da precedenti interventi chirurgici.

Identificazione del donatore: il processo di ricerca e la tipizzazione HLA

I medici devono impegnarsi nella estesa ricerca di un donatore consanguineo o non consanguineo ben prima che il paziente sviluppi una grave disfunzione midollare, MDS e LMA, in modo che i ritardi siano ridotti al minimo una volta che si pone indicazione all'HSCT.

Secondo il NMDP, il tempo medio di ricerca di un donatore per HSCT è di circa 3 o 4 mesi; pertanto, la ricerca deve essere iniziata prima dell'aumento della necessità di trasfusioni o dell'eventuale sviluppo della leucemia. Nella pratica generale, il NMDP consentirà al centro di trapianto di "riservare" un donatore per alcuni mesi senza ancora aver ricevuto una data di richiesta di prelievo di midollo o di cellule staminali da sangue periferico. Dopo questi mesi, il NMDP chiederà informazioni più specifiche riguardo il timing previsto per la procedura del trapianto.

In alcuni casi, il NMDP ed il direttore medico del centro di raccolta, potranno fare un'eccezione e consentire al donatore di essere tenuto in "riserva" senza avere una data specifica. Questo è deciso caso per caso. È importante riconoscere che un donatore di "riserva" può apparire ancora in ricerche per altri pazienti. Anche se raro, è possibile che un paziente potrebbe aver bisogno in urgenza dello stesso donatore, in questo caso il lavoro del NMDP sarà di cercare una soluzione equa. Alcuni pazienti o genitori se è possibile raccogliere e conservare il midollo osseo, sia da un donatore consanguineo che non consanguineo, da utilizzare in futuro in modo che sia disponibile al momento del bisogno. Questo non è generalmente raccomandato e, nel caso di donatore non consanguineo, raramente permesso. In alcuni casi, un donatore non può essere messo in riserva per anni nella speranza che il donatore "perfetto" sia in futuro disponibile.

Dovrà essere effettuata una ricerca in regime di urgenza se il paziente ha una grave disfunzione del midollo osseo e per questo richiede trasfusioni ricorrenti o fattore di crescita ematopoietico in terapia medica, oppure presenta segni di MDS o leucemia acuta. La ricerca dovrebbe considerare sia i registri degli adulti volontari che quelli dei donatori di sangue da cordone ombelicale.

Mentre l'uso dei volontari adulti è stata generalmente la fonte preferita dei trapianti, l'urgenza e la mancanza di donatori volontari adulti HLA compatibili, ha portato al crescente utilizzo di sangue del cordone ombelicale per i trapianti nei pazienti con AF.

Per i donatori alternativi (tutti i donatori non fratelli HLA-identici), bisogna ottenere un tipizzazione ad alta risoluzione dell'HLA-A, B, C e DRB1 del paziente. La maggior parte dei centri richiederà la conferma della tipizzazione HLA nella propria istituzione se la tipizzazione HLA è stata originariamente eseguita presso altri centri.

I risultati della tipizzazione HLA sono normalmente disponibili entro 7-10 giorni lavorativi.

La ricerca del midollo osseo e di sangue da cordone ombelicale prevede l'obbligo di presentare la tipizzazione HLA del paziente e, nel caso di trapianto da cordone ombelicale, il peso del paziente. Una ricerca preliminare può essere

effettuata da un qualsiasi medico senza alcun costo. Una ricerca formale ed il ritrovamento di un potenziale donatore, tuttavia, deve essere eseguita da un centro che si occupa di trapianto con il consenso dei pazienti che hanno almeno 18 anni di età o dei genitore/tutori legali se il paziente è più giovane dei 18 anni.

Un richiesta formale determinerà un aumento del premio assicurativo, in modo che il paziente potrà ottenere l'approvazione dall'assicurazione prima ancora dell'inizio della ricerca. Il costo varia a seconda del numero dei donatori individuati e valutati (*NdT*: affermazioni applicabili al sistema sanitario degli USA).

Nota importante. Anche se una ricerca formale è stata inoltrata ad un centro di trapianto, il paziente non è in obbligo a sottoporsi a trapianto in tale centro, o ad essere sottoposto comunque ad un trapianto.

Il trasferimento della richiesta del donatore richiede solo la notifica del National Marrow Donor Program o altro centro di coordinamento (le politiche variano da paese a paese) ed il modulo di consenso aggiornato e firmato dal paziente o dalla sua famiglia.

Altre considerazioni nella selezione del donatore sono l'età del donatore, la positività al CMV, il numero di gravidanze per la donna e la differenza di sesso tra il donatore e il paziente. Altri fattori che a volte sono inclusi nella scelta di una specifica unità di UCB possono comprendere la qualità della banca del cordone ombelicale, la presenza nel ricevente di anticorpi anti HLA diretti contro le cellule dell'UCB e la possibilità di confermare l'identità dell'unità presa in esame.

I potenziali rischi di un trapianto con cellule staminali emopoietiche

Una volta che il paziente e il donatore soddisfano i criteri di eleggibilità del centro di trapianto, viene programmato il ricovero del paziente per il trapianto. Il timing esatto ed il piano terapeutico possono variare a seconda della fonte dell'HSC (cioè dal midollo osseo, sangue periferico, o UCB), del grado di compatibilità fra HLA del donatore e paziente, dell'età del paziente, della presenza di specifiche disfunzioni organiche, dello stadio di malattia (ad es., anemia aplastica, MDS, o leucemia acuta), delle preferenze dell'istituto e altri fattori personali (ad es. scuola, occupazione).

Condizionamento pre-trapianto

Il regime di condizionamento pre-trapianto viene eseguito al fine di poter distruggere il midollo affetto da AF e sopprimere il sistema immunitario del paziente in modo che l'unità di cellule emopoietiche del donatore sano è meno probabile che venga rigettata. La terapia di condizionamento pre-trapianto nei pazienti con AF è significativamente ridotta nella dose rispetto a quella utilizzata in pazienti che non hanno AF. Il motivo di questo è la singolare ipersensibilità agli agenti alchilanti e alle radiazioni che è il risultato del difetto di riparazione

del DNA presente in quasi tutte le persone con AF (l'eccezione nota può essere per il paziente con mutazioni genetiche *BRCA2*). I più comuni effetti indesiderati degli agenti di condizionamento utilizzati pre-trapianto sono dettagliati nella Tabella 1.

Tabella 1 - Gli effetti collaterali più comuni pre-trapianto agenti di condizionamento

Comuni	Meno comuni	Rari
BUSULFANO		
Perdita o diradamento capelli e/o peli del viso e del corpo (di solito ricrescono dopo il trattamento) Infertilità di breve o lunga durata (incapacità di avere figli) in uomini e donne	Stanchezza Mucosite bocca/labbra Febbre Nausea Vomito Rash Perdita di appetito Diarrea Danni al fegato/malattia veno-occlusiva	Reazione allergica con orticaria, prurito, cefalea, tosse, respiro corto o gonfiore del viso, della lingua o della gola Fibrosi del tessuto polmonare, con tosse, difficoltà a respirare, e la difficoltà a respirare che possono verificarsi dopo un uso prolungato, o anche mesi o anni dopo l'interruzione del farmaco Leucemia (diversi anni dopo il trattamento) Cute più scura Problemi di cuore con trattamento a dosi elevate, più spesso in persone con talassemia Problemi con il sistema endocrino che provocano debolezza, stanchezza, scarso appetito, perdita di peso, e cute più scura Morte a causa di danni al fegato o ai polmoni o ad altre cause
CICLOFOSFAMIDE		
Perdita o diradamento capelli e/o peli del viso e del corpo (di solito ricrescono dopo il trattamento) Nausea Vomito Perdita di appetito Mucosite bocca/labbra Sanguinamento vescicale con sangue nelle urine Diarrea Infertilità di breve o lunga durata (incapacità di avere figli) in uomini e donne	Letto ungueale più scuro Acne Astenia Infezioni	Problemi cardiaci con alte dosi, con dolore toracico, respiro corto, o edemi declivi Reazioni allergiche severe Rash cutanei Cicatrici vescicali Danno renale (necrosi tubulare) che può portare all'insufficienza renale Danno cardiaco con alterazioni respiratorie, edemi declivi, rapido aumento di peso Fibrosi polmonare, con tosse e respiro corto Secondi tumori, che possono apparire dopo anni dalla somministrazione Morte per infezione, sanguinamento, insufficienza cardiaca, reazione allergica, o altre cause

(Segue)

Segue: Tabella 1 - Gli effetti collaterali più comuni pre-trapianto agenti di condizionamento

Comuni	Meno comuni	Rari
FLUDARABINA		
Stanchezza Nausea Vomito Febbre e brividi Infezione	Polmonite Diarrea Perdita di appetito Dolore	Intorpidimento e formicolio a mani e/o piedi legati all'irritazione dei nervi Cambiamenti nella visione Agitazione Confusione Goffaggine Convulsioni Coma Tosse Difficoltà respiratoria Emorragie gastrointestinali Debolezza Morte a causa di effetti sul cervello, infezione, emorragia, anemia grave, vesciche cutanee, o altre cause
IRRADIAZIONE CORPOREA TOTALE		
Nausea e vomito Diarrea Cataratta Sterilità Endocrinopatie Mancata Crescita Crampi intestinali Mucosite	Parotite (infiammazione delle principali ghiandole salivari) Polmonite interstiziale Eritema lieve generalizzata Malattia veno-occlusiva	Disfagia (difficoltà a deglutire) Deformità vertebrali Nefropatia Morte per infezione, danno polmonare o altre cause

GvHD e immunosoppressione

LA GvHD si verifica quando il sistema immunitario trapiantato del donatore riconosce il paziente come "estraneo" e tenta di rigettare i tessuti estranei.

Questa malattia a volte si verifica dopo HSCT perché il sistema immune del donatore viene trapiantato insieme alle cellule staminali ematopoietiche del donatore, che sono responsabili del recupero del midollo osseo e della ricostituzione delle cellule del sangue.

Mentre la GvHD può verificarsi in qualsiasi paziente sottoposto ad HSCT, la malattia tende ad essere più comune e grave per i riceventi da donatore non compatibile.

I segni e i sintomi dei due tipi di GvHD (acuta e cronica) sono dettagliati nella Tabella 2A.

Tabella 2A - Segni e sintomi di GvHD acuta e cronica

RGvHD (Malattia da reazione dell'impianto verso l'ospite)	
GvHD acuta	GvHD cronica
Rash cutaneo (vesciche se patologia più grave) Diarrea Ittero (elevata bilirubina) Marcata predisposizione alle infezioni	Eruzione cutanea/decolorazione Perdita di capelli Bocca secca/carie Occhi Secchi Mucosite/mughetto Steatorrea (diarrea oleosa) Unglie fragili Respiro corto/ intolleranza allo sforzo Marcata predisposizione alle infezioni batteriche

Gli effetti collaterali dei più comuni farmaci utilizzati per prevenire e trattare la GvHD, sono mostrati nella Tabella 2B.

La GvHD può verificarsi indipendentemente dal tipo di profilassi utilizzato. Più grave è la forma di GvHD (ad esempio grado 3-4), più elevato rischio è il

Tabella 2B - Effetti collaterali dei regimi di immunosoppressione della GvHD

Ciclosporina e Tacrolimus	
Comuni	Rari, ma anche seri
Cefalea Diarrea Bruciori Gas Aumento della peluria sul viso, le braccia, o sulla schiena Crescita eccessiva di tessuto gengivale Acne Flushing Incontrollabile agitazione di una parte del corpo Bruciore o formicolio alle mani, alle braccia, i piedi o gambe Dolore muscolare o articolare Crampi Dolore o pressione sul viso Problemi alle orecchie Aumento mammario negli uomini Depressione Difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno	Sanguinamento o lividi inusuali Pallore cutaneo Ittero e subittero Convulsioni Perdita di coscienza Cambiamenti di comportamento o umore Difficoltà nel controllare i movimenti del corpo Cambiamenti nella visione Confusione Rash Macchie viola sulla pelle Gonfiore di mani, braccia, piedi, caviglie o gambe

(Segue)

Segue: Tabella 2B - Effetti collaterali dei regimi di immunosoppressione della GvHD

Micofenolato Mofetil		
Comuni	Rari, ma anche seri	
Costipazione Dolore allo stomaco o gonfiore Nausea Vomito Difficoltà ad addormentarsi o rimanere addormentato Dolore, soprattutto alla schiena, ai muscoli o articolazioni Incontrollabile agitazione di una parte del corpo Cefalea Rash	Diarrea Gonfiore di mani, braccia, piedi, caviglie o gambe Difficoltà di respirazione Dolore toracico Battito cardiaco veloce Vertigini Svenimento Mancanza di energia Pallore cutaneo Sangue rosso vivo nelle feci Vomito con sangue Vomito che sembra caffè macinato Ittero o subittero	
Prednisone e metilprednisolone		
Comuni	Meno comuni	Rari
Aumento dell'appetito Problemi di sonno Disturbi gastrici Fluido in eccesso o gonfiore del viso, delle mani o dei piedi Aumento di peso Rallentata guarigione delle ferite Aumentato livello di glucosio nel sangue	Cefalea Sensazione di vertigine Sbalzi d'umore (tra euforia, ansia, depressione, e altri) Bassi livelli di potassio nel sangue Debolezza muscolare Ipertensione arteriosa Sensazione di irrequietezza Sentirsi depressi o ansiosi Rash cutaneo Nausea/vomito Vampate di calore Modifiche del Ciclo mestruale Sudorazione Dolori ossei o muscolari Aumentato rischio di infezioni dovute all'immunosoppressione Sintomi di infezione minori e più blandi Assottigliamento della cute o facilità ad avere ematomi (con uso prolungato) Cataratta (con uso prolungato) Glaucoma (con uso prolungato) L'assottigliamento delle ossa (osteoporosi) (con uso prolungato) Necrosi asettica delle articolazioni maggiori (anche > ginocchia > spalle)	Emorragie o ulcere dell'apparato digerente Modifiche della visione Confusione, perdita di contatto con la realtà Cambiamenti nel ritmo cardiaco Insufficienza cardiaca congestizia (può causare respiro corto o gonfiore di mani o piedi) Acne (con uso prolungato) Assottigliamento dei capelli (con uso prolungato) Fratture ossee (con uso prolungato)

rischio di morte, soprattutto a causa di un'infezione. Se si verifica la GvHD, il pilastro del trattamento è il metilprednisolone.

Altri agenti impiegati con successo nella gestione della GvHD acuta e cronica includono ATG, MMF e psoralene con luce a raggi ultravioletti (PUVA).

Il PUVA non è raccomandato nei pazienti con AF, in quanto può essere più tossico in questa popolazione di pazienti.

La profilassi delle malattie infettive

Le complicanze di tipo infettivo dopo HSCT da donatori alternativi è un grave problema per tutti i pazienti sottoposti a trapianto, indipendentemente dall'AF, ma può rappresentare un rischio maggiore nei pazienti con AF per 1) la sensibilità di questi alla chemio e radioterapia con il conseguente danno delle barriere mucose dopo il trattamento; 2) la durata della neutropenia; e 3) una notevole esposizione alle trasfusione prima dell'HSCT e la conseguente esposizione agli agenti infettivi. I regimi antibiotici profilattici sono comunemente utilizzati dopo HSCT per ridurre il rischio di infezione. La maggior parte dei pazienti è in profilassi con il trimetoprim/sulfametossazolo (Bactrim o Septra) per 1 anno dopo il trapianto e con altri farmaci antibatterici e antifungini per almeno 100 gg e più nel caso in cui si sviluppa la GvHD.

► È bene sapere

Neutropenia. Condizione caratterizzata da livelli bassi di neutrofili nel sangue. I neutrofili sono le cellule immunitarie che combattono contro le infezioni batteriche e fungine. Pertanto, la neutropenia può portare a più frequenti o gravi infezioni.

Terapia profilattica. Terapia data prima che i sintomi siano presenti, in modo da ridurre il rischio di sviluppare una certa complicanza, come infezioni o GvHD.

La durata della terapia profilattica per prevenire l'infezione dipende dal grado di immunosoppressione, dalla conta assoluta di cellule T CD4 del paziente, dallo sviluppo di GvHD acuta o cronica, dalla storia precedente delle complicanze infettive del paziente.

Il trapianto

Il pre-trapianto

Se un paziente con AF sembra essere un buon candidato per il trapianto, per anamnesi ed esame clinico, dovrebbe essere effettuato comunque un certo numero di test di routine immediatamente prima del trapianto per verificare l'idoneità al trapianto e per capire se sono necessarie modifiche per il trattamento. Per esempio, una scarsa funzionalità renale può determinare aggiustamenti importanti delle dosi di alcuni farmaci o un'anomalia alla TAC torace potrebbe

richiedere ulteriori valutazioni, terapia antibiotica, o condurre a ritardare il trapianto fino alla risoluzione. Un elenco dei tipi di test eseguiti presso la maggior parte dei centri di trapianto è indicato nel riquadro 5.

Il trapianto

La maggior parte dei centri di trapianto si aspetterà che il paziente rimanga per un minimo di 100 giorni nelle vicinanze del Centro in cui è stato eseguito il trapianto.

Nonostante anche dopo questo periodo posano svilupparsi complicanze maggiori, i primi 100 giorni sono considerati il periodo più a rischio per lo sviluppo di complicanze immunologiche (cioè rigetto, GvHD, e infezioni opportunistiche) associate all'HSCT. Durante l'ospitalizzazione iniziale per il trapianto, tutti i pazienti sono tenuti a stare in una stanza singola dotata di un sistema di filtrazione dell'aria ad alta efficienza per ridurre l'esposizione agli agenti infettivi.

Una volta che il midollo osseo avrà recuperato abbastanza, ai pazienti è permesso di uscire dalla loro stanza di ospedale a meno che non intervengano problematiche che lo impediscono.

Dopo la dimissione, i pazienti dovrebbero evitare spazi affollati chiusi e sono spesso incoraggiati a indossare le mascherine nel tentativo di ridurre l'esposizione a virus, batteri e funghi patogeni. Le restrizioni specifiche ed i suggerimenti possono variare leggermente tra diversi centri.

I pazienti riceventi il midollo da fratello HLA-identico o UCB possono essere dimessi più precocemente.

Riquadro 5 Tests pre-trapianto
Test diagnostico per conferma AF (DEB o MMC più comunemente)
Test di conferma tipizzazione HLA
Aspirato di midollo osseo con esame citogenetico e biopsia osteomidollare
Valutazioni infettivologiche Precedenti esposizioni (citomegalovirus, epatite A, B e C, HIV, HTLV1/2; EBV; sifilide) Presenza di infezioni attive (TAC di seni, torace e addome; valutazione dentale)
Valutazioni della funzione degli organi Polmone (prove di funzionalità respiratoria, saturazione di ossigeno) Cuore (ECG, ecocardiogramma) Fegato (enzimi epatici, ecografia) Rene (esami di laboratorio, studi di medicina nucleare, come velocità di filtrazione glomerulare o GFR, ultrasuoni)

I fattori che influenzano il momento della dimissione includono il numero di complicanze come GvHD e infezioni, l'accesso a un centro più vicino a casa del paziente, la disponibilità del medico curante, e l'evidenza di un recupero immunologico. Questi fattori dovrebbero essere discussi caso per caso.

Gli effetti tardivi di AF e trapianto di midollo osseo

Tutti i pazienti sottoposti a HSCT allogenico e a chemio-radioterapia sono soggetti a problemi di salute che si sviluppano tempo dopo il trapianto. Queste problematiche sono conosciute come "effetti collaterali tardivi" e non sono necessariamente previsti solo per i pazienti con AF (vedere capitolo 11). Questi effetti comprendono il rigetto del trapianto, le GvHD acute e croniche ricorrenti e tutti gli effetti collaterali di una prolungata terapia a base di steroidi come l'ipertensione (pressione sanguigna alta), l'iperglycemia (alti livelli di zucchero nel sangue) e la necrosi asettica dell'osso (perdita tessuto osseo principalmente dell'anca, ginocchio e spalla).

Altri effetti tardivi come ad esempio la bassa statura e la sterilità non sono stati indagati formalmente in relazione al trapianto nei pazienti affetti da AF dal momento che questi sono problemi già presenti nei soggetti affetti da AF. Dato che la sopravvivenza è notevolmente migliorata dopo il trapianto nei pazienti affetti da AF, gran parte della ricerca scientifica è ora focalizzata sulla riduzione del rischio degli effetti collaterali, come la patologie neoplastiche, la sterilità o le endocrinopatie (carenze ormonali) al fine di migliorare la qualità della vita.

I pazienti con AF hanno un'elevata incidenza di carcinoma squamocellulare (SCC; vedere il capitolo 14) ^(14,15).

Alcuni studi suggeriscono che il rischio di SCC può essere più elevato dopo HSCT, sebbene i fattori di rischio responsabili di questo rimangano argomento di discussione.

Gli studi suggeriscono che lo sviluppo della GvHD acuta o cronica o la terapia per controllare la GVHD possono essere il principale fattore di rischio per lo sviluppo successivo di un SCC, piuttosto che la terapia di condizionamento o il trapianto stesso. Vista l'associazione tra cancro e GvHD, la deplezione delle cellule T del midollo o del sangue periferico, riconosciuta come la migliore soluzione per ridurre il rischio di GvHD, è stata inserita in diversi protocolli terapeutici. Sebbene non sia stato ancora validato un metodo per la prevenzione del cancro nei pazienti con AF, il riconoscimento del rischio ed uno stretto monitoraggio in particolare della testa e del collo, con delle frequenti valutazioni cliniche da parte dell'otorinolaringoiatra e dell'odontoiatra, sono strategie importanti finalizzate a ridurne morbilità e mortalità associate (vedi i capitoli 10 e 14).

L'associazione tra le neoplasie maligne della testa e del collo e l'HPV osservata nei pazienti adulti non affetti da AF, ha ispirato le raccomandazioni generali per maschi e femmine con AF a ricevere il vaccino HPV (Gardasil® o Cervarix®).

Le alternative all'HSCT

La recente clonazione dei geni della AF ha fornito nuovi spunti sulle basi molecolari di questa patologia e ha presentato nuove opportunità per migliorare l'assistenza ai pazienti che ne sono affetti. Per esempio, la conoscenza del gruppo di complementazione o mutazione genetica propria di un paziente, non solo permette al medico di predire in alcuni casi il decorso della malattia di questo paziente⁽¹⁾ ma può anche consentire l'uso della terapia genica.

Numerosi gruppi di ricerca stanno attualmente lavorando sulla possibilità di effettuare una terapia genica usando le cellule staminali emopoietiche del paziente.

Finora la terapia genica non sia stata ancora utilizzata per curare un solo paziente con AF, tuttavia, siccome le tecniche terapeutiche sono continuamente ottimizzate, c'è speranza che questa terapia possa essere utilizzata ben presto in maniera efficace (vedi capitolo 13).

Sulla base dei risultati odierni, la maggior parte dei protocolli di terapia genica dovrebbe escludere tutti i pazienti con MDS, leucemia, o quelli con un'alta aspettativa di sopravvivenza, così come il paziente con un donatore consanguineo 7-8/8 HLA compatibile o un donatore non consanguineo di pari livello.

Altre alternative sono l'uso del fattore di crescita ematopoietico, come ad esempio il G-CSF (Neupogen), gli androgeni o la terapia con i ferro-chelanti per i pazienti che ricevono trasfusioni croniche con emazie. Mentre il trapianto è generalmente raccomandato ai pazienti con AF come terapia di prima scelta per trattare l'insufficienza del midollo osseo, la MDS, o la leucemia, i pazienti che sono considerati "ad alto rischio" per il trapianto possono essere dei buoni candidati per un trattamento alternativo. Ad esempio, i pazienti con SCC o insufficienza d'organo, possono essere considerati deboli candidati a trapianto, ma potenziali candidati per i trattamenti alternativi.

In particolare, per l'Anemia di Fanconi si segnala un ritorno degli androgeni come terapia di prima linea. Tra la fine degli anni 1990 e 2000, questa pratica era stata quasi eliminata per i pazienti con AF a causa dei suoi effetti collaterali e dell'impatto negativo sull'esito del trapianto. Tuttavia, alcuni medici la stanno prendendo nuovamente in considerazione come mezzo per ritardare o evitare il trapianto.

Presso il centro di riferimento per l'Anemia di Fanconi il paziente e la sua famiglia dovrebbero discutere insieme all'ematologo i rischi ed i vantaggi di questo approccio terapeutico considerando i progressi dei più recenti studi scientifici.

Ulteriori approcci terapeutici che derivano dalle nuove acquisizioni sull'AF, come l'effetto delle aldeidi o il ruolo dei vari modulatori del metabolismo o dello stress ossidativo, sono in fase di sviluppo. Alcuni per ora sono presenti solo in trials ed altri potrebbero essere considerati come valide alternative terapeutiche in un futuro non così distante.

Abbreviazioni e termini importanti

- AA** *Anemia aplastica.* Una condizione che si verifica quando il midollo osseo non riesce a produrre la giusta quantità e tutti i tipi di cellule del sangue. I pazienti affetti da anemia di Fanconi possono sviluppare anemia aplastica, ma questo disturbo può anche presentarsi in altre patologie.
- ANC** *Conta assoluta dei neutrofili.* Il numero dei neutrofili in un microlitro di sangue. I neutrofili sono le cellule immunitarie che combattono alcune infezioni.
- Anticorpi** Proteine prodotte dal sistema immunitario che neutralizzano i corpi estranei, come batteri, virus, o trapianti, che il corpo non riconosce come propri.
- ATG** *Globulina anti-timocitica.* Anticorpi derivati animali che attaccano le cellule immunitarie del paziente. Il trattamento con ATG aiuta il sistema immunitario del paziente a non rifiutare le cellule staminali del sangue trapiantato. L'ATG è utilizzato anche come terapia per l'anemia aplastica (non l'anemia di Fanconi).
- BMT** *Trapianto di midollo osseo.* Una procedura medica per cui il midollo osseo del paziente è sostituito da midollo osseo sano da donatore compatibile. Nella maggior parte dei casi, il midollo osseo malato viene distrutto con l'utilizzo di terapie farmacologiche o con la radioterapia eseguita prima del trapianto.
- BU** *Busulfano.* Farmaco utilizzato per distruggere il midollo malato del paziente e trattare alcune forme di leucemia.
- Cellule T** Globuli bianchi che svolgono un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria attraverso l'intercettazione e la distruzione di materiale considerato "estraneo". Queste cellule sono anche responsabili della difesa del paziente da virus ed infezioni fungine.
- CIBMTR** *Centro di Ricerca Internazionale per il trapianto di sangue e di midollo osseo.* Un'organizzazione che sostiene la ricerca per scoprire, applicare e migliorare le terapie per le insufficienze del midollo osseo. Per saperne di più su <http://cibmtr.org>.
- CMV** *Citomegalovirus.* Un virus relativamente comune della famiglia degli herpes virus che provoca lievi sintomi in soggetti sani, ma può rappresentare un grave rischio per la salute degli individui immunocompromessi.
- CSA** *Ciclosporina.* Farmaco che sopprime il sistema immunitario dopo il trapianto ed è utilizzato per evitarne il rigetto.
- CY** *Ciclofosfamide.* Farmaco usato per sopprimere il sistema immunitario prima del trapianto e prevenire il rigetto delle cellule staminali emopoietiche trapiantate ed è anche usato per trattare alcuni tipi di cancro.
- Effetti tardivi** Condizioni di salute che si manifestano oltre i 100 giorni successivi al trapianto.
- Emoglobina** *Emoglobina.* È una proteina del globulo rosso responsabile del trasporto di ossigeno alle varie parti del corpo attraverso il flusso sanguigno.
- FA** *Anemia di Fanconi.* Malattia ereditaria che colpisce il midollo osseo non più in grado di produrre cellule ematiche.
- FIVET** *Fecondazione in vitro.* Per il trattamento dell'infertilità, l'ovocita prelevato dalle ovaie della donna viene fecondato con uno spermatozoo nel contesto di un laboratorio. L'embrione risultante viene quindi impiantato nell'utero della donna.
- FLU** *Fludarabina.* Farmaco in grado di sopprimere il sistema immunitario prima del trapianto di cellule emopoietiche per prevenirne il rigetto ed è anche usato per trattare alcune forme di cancro.
- GvHD** *Graft-versus-host disease.* Complicanza relativamente comune che si verifica quando le cellule immunitarie presenti nel materiale trapiantato identificano il paziente ricevente come "estraneo" e ne attaccano il corpo. Nella maggior parte dei casi si manifesta sulla pelle, nel tratto gastrointestinale e nel fegato.

HLA *Antigene leucocitario umano.* Una proteina che si trova sulla superficie di tutte le cellule nucleate del corpo umano che aiuta il corpo umano a determinare ciò che è “proprio” e ciò che è “estraneo”. Un donatore HLA-compatibile aumenta le probabilità che il paziente accetti il trapianto.

HSCT *Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche.* È una procedura medica che consiste nel distruggere il sangue ed il midollo osseo del paziente ed è seguita dall’infusione di midollo osseo (nel trapianto di midollo osseo), di cellule staminali da sangue periferico o di sangue del cordone ombelicale. Tutti e tre sono fonti costituite da cellule staminali.

Infezione opportunistica Questo tipo di infezione è molto comune nei pazienti immuno-compromessi che non sono in grado di combattere i microbi che normalmente non sono causa di malattia negli esseri umani.

MDS *Sindrome mielodisplastica.* Si tratta di una sindrome che viene diagnosticata quando le cellule del midollo hanno un aspetto anomalo; spesso è associata ad anomalie cromosomiche ed è il preludio allo sviluppo di leucemia.

MMF *Mofetil Micofenolato.* Farmaco utilizzato per sopprimere il sistema immunitario nei pazienti che hanno subito un trapianto in modo da evitare la graft-versus-host disease.

MTX *Metotrexate.* Farmaco utilizzato per sopprimere il sistema immunitario in pazienti sottoposti a trapianto al fine di evitare la graft-versus-host disease. Può anche essere utilizzato per trattare alcune forme di leucemia e altri tipi di cancro.

Necrosi asettica dell’osso Perdita di tessuto osseo principalmente a carico di anca, ginocchio e spalla.

Neutrofili Un tipo di globuli bianchi che combattono infezioni batteriche e di lieviti.

Neutropenia Una condizione medica caratterizzata da bassi livelli di neutrofili nel sangue. I neutrofili sono le cellule del sistema immunitario che si occupano di combattere le infezioni; la neutropenia può portare ad infezioni più frequenti e gravi.

NMDP National Marrow Donor Program. È il più grande Registro Americano di donatori volontari di midollo osseo, cellule ematopoietiche e di sangue da cordone ombelicale.

PGD *Diagnosi genetica pre-impianto.* Tecnologia che esaminana i geni degli embrioni ottenuti con la fecondazione in vitro, prima di essere impiantati nell’utero di una donna.

PLT *Piastrine.* Simile a un disco, sono frammenti di cellule che circolano nel sangue e contribuiscono a promuovere la coagulazione nel sito di un ferita o di un trauma. Questa sindrome è comunemente considerata come una fase di pre-leucemia.

TBI *Irradiazione corporea totale.* Trattamento erogato in modo controllato per distruggere il sistema immunitario del paziente con midollo osseo malato prima che egli riceva il trapianto. Si può utilizzare anche per il trattamento della leucemia e del linfoma resistente a chemioterapia.

UCB *Sangue di cordone ombelicale.* Sangue presente nella placenta e nel cordone ombelicale di un neonato dopo la nascita. Questo sangue contiene un elevato numero di cellule staminali emopoietiche, che possono essere utilizzate per i trapianti.

Commissione del Capitolo

John E. Wagner, MD

Bibliografia

1. Wagner JE, Jakub Tolar, Auerbach AD, MacMillan ML (2013) Hematopoietic Cell Transplantation for Fanconi Anemia. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, Eds. Thomas’ Hematopoietic Cell Transplantation, 5th Ed. Blackwell Publishing Ltd: Oxford. In Press.

2. IBMTR/ABMTR Newsletter. Vol. 9; 2002.
3. Farzin A, *et al.* (2007): Matched sibling donor haematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anaemia: an update of the Cincinnati Children's experience. *Br J Haematol*, 136: 633-640.
4. Tan PL, *et al.* (2006): Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 46: 630-636.
5. Bonfim C, *et al.* (2012): HLA-matched related bone marrow transplantation in 85 patients with Fanconi anemia: The Brazilian experience using cyclophosphamide 60 mg/kg. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18: S209
6. Pasquini R, *et al.* (2008): HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation for fanconi anemia: comparison of irradiation and nonirradiation containing conditioning regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14: 1141-1147.
7. Chaudhury S, *et al.* (2008): Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*, 140: 644-655.
8. Bonfim C, *et al.* (2012): Unrelated bone marrow transplantation (UBMT) for children and adolescents with Fanconi anemia using cyclophosphamide, fludarabine, and rabbit ATG: Analysis of 33 patients transplanted at a single institution. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*; 18: S229.
9. Gluckman E, *et al.* (2007): Results of unrelated cord blood transplant in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13: 1073-1082.
10. Wagner JE, *et al.* (2007): Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood*, 109: 2256-2262.
11. MacMillan ML, *et al.* (2012): Alternative donor hematopoietic cell transplantation for patients with Fanconi anemia. *ASH Annual Meeting*, Abstracts 120: 3081.
12. [ASBMT Abstract 2013, Davies SM] and personal communication from Boulad F.
13. Wagner JE, *et al.* (2004): Germline mutations in BRCA2: shared susceptibility to breast cancer, early onset leukemia and Fanconi anemia. *Blood*, 103: 3226-3229.
14. Deeg HJ, *et al.* (1996): Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood*, 87: 386-392.
15. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005): Risk of head and neck squamous cell carcinoma and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*, 105: 67-73.

Follow-up a lungo termine post-trapianto

► È bene sapere

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche, chiamato anche trapianto di midollo osseo, viene eseguito per trattare le malattie del sangue che spesso si verificano nei pazienti con AF. Questi disturbi possono comprendere anemia aplastica (insufficienza del midollo osseo), sindrome mielodisplastica (improprio e insufficiente formazione di cellule del sangue), e un tipo di tumore noto come leucemia mieloide acuta.

Introduzione

I pazienti con anemia di Fanconi (AF) che si sottopongono a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) hanno prospettive più brillanti oggi di quanto ce ne fossero in passato, grazie agli importanti progressi riguardo la compatibilità dei donatori, alle cure di supporto, ai trattamenti che preparano il corpo del paziente ad accettare il trapianto, alle procedure terapeutiche che impediscono al sistema immunitario del paziente di rifiutare le cellule trapiantate e alle procedure che consentano di rimuovere o modificare le cellule immunitarie T del midollo osseo del donatore prima del trapianto.

Per i pazienti, la buona riuscita di un trapianto è un'importante pietra milliare. Tuttavia, essa deve essere considerata come un primo passo. Il passo successivo, noto come la fase di prosecuzione, è della massima importanza; è di fondamentale importanza che in questa fase, il paziente riceva un adeguato e sistematico follow-up a lungo termine.

Questo capitolo descrive l'importanza del follow-up a lungo termine, gli effetti potenzialmente negativi nei pazienti con AF che hanno subito il trapianto HSCT e gli elementi chiave di un follow-up a lungo termine.

L'importanza del follow-up a lungo termine

Il follow-up a lungo termine dei pazienti con AF è essenziale. Esso deve essere pensato come un'assistenza medica indispensabile per il paziente. Il mancato completamento di un follow-up a lungo termine può portare a complicanze che potenzialmente avrebbero potuto essere evitate.

Le Linee guida per il follow-up a lungo termine dei sopravvissuti a neoplasie infantile sono state sviluppate dal Children's Oncology Group (disponibile su:

<http://www.survivorshipguidelines.org>). Inoltre, il Gruppo Europeo di Trapianto di Sangue e Midollo Osseo (EBMT), il Centro di Ricerca Internazionale per il trapianto di midollo osseo (CIBMTR) e la Società Americana di trapianto di sangue e di midollo osseo (ASBMT) hanno recentemente sviluppato in collaborazione tra di loro, alcune raccomandazioni disponibili su <http://www.nature.com/bmt/journal/v37/n3/1705243a.pdf> che suggeriscono alcune pratiche di screening e prevenzione per tutti gli adulti sopravvissuti al trapianto. Molte di queste raccomandazioni si applicano anche ai pazienti con AF che hanno subito HSCT.

Il follow-up a lungo termine dei pazienti con AF è notevolmente più complesso del follow-up a lungo termine dei pazienti con malattie acquisite. I pazienti con AF richiedono cure permanenti per la patologia ed altre potenziali complicatezze causate dalle malattie del sangue associate ad Anemia di Fanconi (ad es., anemia aplastica, sindrome mielodisplastica e la leucemia), dall'HSCT, o da trattamenti ricevuti prima del trapianto. Tutte queste condizioni possono causare alcuni effetti negativi (Tabella 1) che possono influenzare la salute fisica e mentale del paziente, la sua qualità di vita, la crescita e sviluppo, la sua formazione e la sua occupazione. Quindi, lo sviluppo di eventuali effetti negativi a lungo termine deve essere valutata sulla base di un processo di valutazione continua⁽¹⁻¹⁰⁾.

Considerazioni di ordine pratico per l'assistenza nel follow-up a lungo termine

Il follow-up a lungo termine deve essere seguito da un medico che abbia esperienza con l'Anemia di Fanconi ed il trapianto come ad esempio il trapiantologo oppure l'ematologo di riferimento. L'assistenza nel follow-up a lungo termine può essere effettuata anche con l'aiuto degli altri medici o sottospecialisti vicini al paziente, sempre se hanno esperienza con l'Anemia di Fanconi ed i trapianti. Il team medico del paziente dovrebbe lavorare in stretta collaborazione per fornire un'assistenza completa. Il coinvolgimento di diversi tipi di operatori sanitari nella cura dei pazienti con Anemia di Fanconi espone al rischio che i farmaci prescritti da un medico potrebbero interagire negativamente con quelli prescritti da un altro. Pertanto, è essenziale che tutti gli specialisti comunichino con il medico, di solito l'ematologo/oncologo, che coordina.

L'assistenza nel follow-up a lungo termine dei pazienti con AF che hanno subito il trapianto dovrebbe cercare di:

- **Individuare gli effetti negativi** e trattarli in modo efficace per evitare ulteriori complicanze. Ad esempio, è importante individuare l'emocromatosi (sovraaccarico di ferro), che può portare allo sviluppo di malattie epatiche croniche se non trattata.
- **Fare uno screening per i principali effetti negativi** in modo che, se si sviluppano, possono essere diagnosticati precocemente e trattati di conseguenza. In particolare, lo screening per i tumori primitivi o secondari è della massima importanza.

**Tabella 1 - Possibili effetti negativi a lungo termine dell'HSCT
loro cause nei pazienti con AF**

Organo o sistema interessato	Effetti negativi	Cause
Generale	Bassa statura	AF
	Tumori maligni primitivi o secondari	AF HSCT, GvHD
Pelle	La pigmentazione	AF, GvHD
	Secchezza	AF, GvHD
	Ispessimento	AF, GvHD
Sistema nervoso centrale	Effetti collaterali delle radiazioni	HSCT
Occhi	Cataratta	HSCT
	Occhi estremamente asciutti (Sindrome sicca, o di Sjogren,)	GvHD
	Retinite	HSCT
Orecchie, naso e gola	Sinusite cronica	GvHD
	Perdita di udito	AF
	Bocca estremamente asciutta (sindrome sicca o di Sjogren)	GvHD
Cuore	Anomalie congenite	AF
	Sovraccarico di ferro	Trattamento AF
Polmoni	Effetti collaterali dell'HSCT	GvHD
Fegato	Malattie epatiche croniche (ipertransaminasemia o colestasi)	HSCT, GvHD
	Sovraccarico di ferro	Trattamento AF
Reni e sistema genito-urinario	Anomalie congenite	AF
	Insufficienza renale cronica	HSCT
Tratto gastrointestinale	Anomalie congenite	AF
	Difetto di crescita	AF, GvHD
Sistema endocrino	Diabete	AF
	Ipotiroidismo	AF, HSCT
Funzione gonadica	Virilizzazione	Trattamento AF
	Infertilità	AF, HSCT
	Menopausa precoce	AF, HSCT
Apparato muscoloscheletrico	Anomalie mano e braccio	AF
	Displasia dell'Anca	AF
Psicologico	Problematiche psico-sociali	AF, HSCT

Abbreviazioni: AF: Anemia di Fanconi. HSCT: trapianto di cellule staminali hematopoietiche. GvHD: malattia del trapianto verso l'ospite.

- **Impedire lo sviluppo di effetti negativi** che possono causare ulteriori complicanze. Per esempio, ai pazienti deve essere consigliato di non esporsi al sole, perché potrebbe causare tumori maligni.

Il programma di follow-up a lungo termine deve contenere i seguenti elementi:

Controlli periodici

- Valutare la storia clinica del paziente dall'ultima visita.
- Valutare gli effetti negativi dell'AF o del trapianto sugli organi del paziente.
- Eseguire un esame obiettivo con particolare interesse agli effetti negativi dell'AF e del trapianto.

Valutazione di crescita e di sviluppo^(11, 12)

- Valutare l'altezza del paziente e il peso, misurare i livelli di ormone della crescita e rivolgersi ad uno specialista della crescita se necessario.
- Eseguire una valutazione neuropsicologica; suggerire interventi se necessario.

Valutazione della pelle

- Valutare i nevi e l'eventuale manifestarsi di neoplasie della pelle una volta all'anno.
- Se necessario, uno specialista di HSCT deve eseguire il test per escludere la Graft-versus-host disease (GvHD).

Valutazioni neurologiche e psicologiche⁽¹³⁾

- Eseguire una valutazione neuropsicologica.
- Eseguire una valutazione psicologica per problemi psicosociali legati alla convivenza con una malattia cronica, gli effetti tardivi della terapia con androgeni, la sindrome da stress post-traumatica.

Valutazione dell'occhio^(14, 15)

- Cataratta.
- Sindrome sicca o Sindrome di Sjoren (secchezza degli occhi, causata da GvHD) e cheratocongiuntivite (infiammazione degli occhi).
- Valutare la visione del paziente.

Valutazione delle orecchie, naso e gola^(16, 17)

- Perdita dell'udito dopo HSCT.
- Perdita dell'udito neurosensoriale associata ad Anemia di Fanconi.
- Sindrome sicca, o di Sjogren, (secchezza delle fauci causata dalla GvHD).
- Visita specialistica per tumori della testa-collo (ogni 6 mesi).
- Eseguire i tests per escludere le sinusiti croniche.

Esame dentale⁽¹⁸⁾

- Ispezionare la cavità orale con attenzione ogni 6 mesi (vedere capitolo 10).

Valutazione cardiologica⁽¹⁹⁾

- Valutare le anomalie associate all’Anemia di Fanconi.
- Valutazione con elettrocardiogramma (ECG) e ecocardiogramma degli eventuali effetti collaterali della radioterapia o della chemioterapia.

Valutazione polmonare^(20, 21)

- Prove di funzionalità respiratoria per escludere patologie ostruttive o restrittive.
- Valutare gli effetti tardivi della radioterapia o chemioterapia.
- Valutare l’eventuale sopraggiungere di bronchiolite obliterante con polmonite organizzata (BOOP).

Valutazione dell’apparato gastroenterico e dello stato nutrizionale

- Monitorare l’alimentazione, l’assunzione di cibo e l’aumento di peso.
- Eseguire i test per escludere una mancata crescita associata ad Anemia di Fanconi.
- Eseguire i test per escludere la GvHD cronica.

Valutazione dell’insufficienza epatica⁽²²⁾

- Anomalie associate all’AF come l’ipertransaminasemia cronica.
- Anomalie associate al trattamento dell’AF (dopo aver sospeso la terapia androgenica), compresa l’ipertransaminasemia.
- Valutare il sovraccarico di ferro misurando la ferritinemia; eseguire T2* imaging in risonanza magnetica (MRI) se necessario.
- Valutare la colestasi cronica e la GvHD cronica.
- Valutare la necessità di una biopsia epatica.

Valutazione dell’insufficienza renale

- Valutazione della funzione renale complessiva.
- Effetti tardivi di chemioterapia e radioterapia.

Valutazione genito-urinaria

- Follow-up delle patologie genito-urinarie e renali congenite con un urologo.
- Valutazione ginecologica annuale per le donne, compresi Pap test (le raccomandazioni per Pap test sono cambiate per la popolazione generale, non affetta AF, sollevando interrogativi circa la giusta frequenza per i pazienti in post-trapianto o con AF).
- Vaccinazione per l’HPV.

Valutazione del sistema endocrino e del suo metabolismo⁽²³⁻²⁷⁾

- Valutazione delle patologie associate a AF e trapianti.
- Ipotiroidismo e tumori maligni.
- Deficit dell’ormone della crescita (se il paziente ha una bassa statura).
- Valutazione della presenza di diabete, compresi i tests per determinare insulino-resistenza e intolleranza al glucosio.

- Dislipidemia.
- Osteoporosi e osteopenia.
- Necrosi avascolare.
- Test per carenza di vitamina D e rachitismo “biochimico” (anomalie di laboratorio senza segni clinici).

Valutazione della funzione gonadica ^(28, 29)

- Monitorare lo sviluppo puberale.
- Per i pazienti di sesso maschile: misurare i livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), testosterone; valutare lo sperma; prescrivere terapia ormonale sostitutiva se necessario.
- Per le pazienti di sesso femminile: misurare i livelli di FSH, LH ed estradiolo; prescrivere la terapia ormonale sostitutiva se necessario.
- Consigli circa il sesso e la gravidanza.

Valutazione apparato muscolo-scheletrico

- Follow-up delle anomalie congenite associate all'AF.
- Valutazione della scoliosi (curvatura della colonna vertebrale).
- Screening per contratture (stiramento e indurimento di muscoli, tendini, legamenti, o della cute che impedisce il movimento associato alla GvHD cronica).

Valutazione ematologica ⁽⁴⁾

- Valutazione completa del sangue.
- Valutazione del midollo osseo.
- Test del chimerismo (per valutare il successo del trapianto). Questo test misura la percentuale di cellule del donatore contro quelle dell'ospite nel sangue o nel midollo osseo.
- Valutare ferro e ferritina; se necessario, eseguire una RM T2* per valutare con più precisione il livello di ferro nel fegato; discuterne le raccomandazioni terapeutiche.

Valutazione immunologica ^(4, 30)

- Monitorare il ripristino della funzione immunitaria, compresa la valutazione del fenotipo (caratteristiche osservabili) e della funzione delle cellule di T- e B (cellule coinvolte nell'immunità innata ed acquisita).
- Somministrare le vaccinazioni.
- Valutare i titoli e la risposta ai vaccini.
- Ripetere vaccini per infezioni ad alto rischio, tra cui lo pneumococco, *Haemophilus influenzae* di tipo B (HIB), meningococco e l'influenza.
- Vaccinazione con vaccino HPV nei pazienti di età superiore a 9 anni; rivaccinare i pazienti dopo HSCT.
- Rivaccinare per altre malattie infettive, come il tetano e la difterite.

Tabella 2 - Follow-up a lungo termine post-trapianto per i pazienti con FA

	1 anno	2 anno	3 anno	4 anno	5 anno	Una volta all'anno
Controlli periodici, tra cui storia clinica del paziente ed esame obiettivo		X	X	X	X	X X
EMATOLOGIA						
Emocromo con formula leucocitaria	X	X	X	X	X	X
Aspirato midollare Test di chimerismo Studio citogenetico		X	X	X		
Misurare i livelli di ferritina e ferro Eseguire RM T2* se la ferritina elevata	X	Ripetere se test precedente patologico				
IMMUNOLOGIA						
Valutare fenotipo e funzione immunitaria	X	Ripetere se test precedente patologico	Ripetere se test precedente patologico			
Misurare i livelli di immunoglobuline G, A, M	X	Ripetere se test precedente patologico				
Somministrare i vaccini (compreso il vaccino HPV)	X	Come da programma				Organizzare i richiami a seconda delle necessità
GITTATA CARDIACA						
Misurare a digiuno profilo lipidico (livelli di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi)	X	Ripetere se test precedente patologico	X	Ripetere se test precedente patologico	X	Ripetere se test precedente patologico
ECG	X	Ripetere se test precedente patologico	Ripetere se test precedente patologico	Ripetere se test precedente patologico	X	Ripetere se test precedente patologico
Ecocardiogramma	X	Ripetere se test precedente patologico	Ripetere se test precedente patologico	Ripetere se test precedente patologico	X	Ripetere se test precedente patologico

(Segue)

Segue: **Tabella 2** - Follow-up a lungo termine post-trapianto per i pazienti con FA

	1 anno	2 anno	3 anno	4 anno	5 anno	Una volta all'anno
POLMONARE						
Eseguire test di funzionalità polmonare per escludere la malattia ostruttiva o restrittiva	X	Ripetere se test precedente patologico	Ripetere se test precedente patologico	Ripetere se test precedente patologico	X	
EPATICA						
Misura della funzione epatica		X	X	X	X	X X
Se i valori della funzionalità epatica sono alterati: Eseguire RM valutare la necessità di biopsia epatica	Solo se test precedente patologico					
Misurare i livelli di ferritina e ferro Eseguire RM T2 * se la ferritina elevata	X	Ripetere se test precedente patologico				
RENALE						
Misurare i livelli di elettroliti, azotemia e creatinina nelle urine	X	X	X	X	X	X
Eseguire l'analisi delle urine	X		X		X	
SISTEMA ENDOCRINO-METABOLICO						
Eseguire un test di tolleranza al glucosio per via orale (OGTT)	X	X	X	X	X	X
Misurare i livelli di TSH, FT4		X	X	X	X	X X
Misurare i livelli di FSH ed LH in pazienti più giovani di 10 anni Misurare livelli di estradiolo nelle donne di età superiore ai 10 anni Misurare i livelli di testosterone nei pazienti maschi di età superiore a 11 anni	X	X	X	X	X	Secondo necessità

Segue: **Tabella 2** - Follow-up a lungo termine post-trapianto per i pazienti con FA

	1 anno	2 anno	3 anno	4 anno	5 anno	Una volta all'anno
SISTEMA ENDOCRINO-METABOLICO						
Misurare i livelli di IGF-1 e IGFBP3 nei pazienti al di sotto dei 18 anni	X	X	X	X	X	
Misurare i livelli di 25-OH vitamina D e calcio	X	X	X	X	X	X
Valutazione età ossea in pazienti di età compresa tra i 5 e i 18 anni	X	X	X	X	X	
DXA scan (con correzioni per l'altezza; vedere il capitolo 7)	X	Secondo necessità				
CRESCITA e SVILUPPO						
Altezza del paziente e peso su una curva di crescita	X	X	X	X	X	X
Valutazione neuropsicologica	X	Secondo necessità	Secondo necessità	Secondo necessità	Secondo necessità	
TESTA e COLLO						
Valutazione oculistica	X	Secondo necessità	Secondo necessità	X	X	Secondo necessità
Screening per cancro della testa e del collo (Eseguita da uno specialista della testa e del collo)	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi
Valutazione dell'udito	X		Secondo necessità		Secondo necessità	
Valutazioni dentali biennuali	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi
GINECOLOGICA						
Valutazione generale ginecologica e screening dei tumori in pazienti di sesso femminile oltre i 13 anni	X	X	X	X	X	X

(Segue)

Segue: **Tabella 2** - Follow-up a lungo termine post-trapianto per i pazienti con FA

	1 anno	2 anno	3 anno	4 anno	5 anno	Una volta all'anno
DERMATOLOGIA						
Valutare i nevi e controllare che i tumori della pelle	X	X	X	X	X	X

Abbreviazioni: RM: risonanza magnetica. HPV: papillomavirus umano. LDL: lipoproteina a bassa densità. HDL: lipoproteine ad alta densità. ECG: elettrocardiogramma. BUN: azotemia. TSH: ormone stimolante la tiroide. FT4: tiroxina. FSH: ormone follicolo-stimolante. LH: ormone luteinizante. IGF-1insulin-like growth factor, IGFBP3IGF-binding protein, 25-OH vitamina D 25-idrossi-vitamina D; DXA dual X-ray).

Sorveglianza delle neoplasie maligne⁽³¹⁾

- Eseguire una rigorosa sorveglianza permanente per neoplasie del cavo orofaringeo, dell'area anogenitale e della cute, con particolare attenzione ai pazienti con mutazioni nel gene *BRCA2* (che può aumentare il rischio di tumori secondari) e dei pazienti con GvHD.

Qualità della vita^(32, 33)

- Consigliare i pazienti circa la necessità di adottare una dieta sana ed esercizio fisico regolare; evitare alcol, fumo e fumo passivo; limitare l'esposizione al sole e utilizzare schermi solari.
- Eseguire valutazioni neuropsicologiche e psicologiche e counseling per i pazienti e le loro famiglie.

Le Linee guida per il follow-up a lungo termine dei pazienti con AF sono illustrate nella Tabella 2. Essa descrive le valutazioni che i pazienti con AF dovrebbero ricevere a partire almeno da 1 anno dopo il trapianto ed è stata concepita come una guida generale per i medici la cui assistenza deve essere rivolta in modo personalizzato per ogni singolo paziente con AF.

Conclusioni

Il follow-up a lungo termine è essenziale nei pazienti con AF che hanno subito un trapianto. La mancata esecuzione del follow-up a lungo termine può portare ad inutili complicanze.

Il medico che deve eseguire il follow-up a lungo termine deve avere esperienza con AF e trapianto. Il Servizio di Follow-up può essere effettuato con l'aiuto di altri medici e dei sottospecialisti se tali persone hanno esperienza con AF e HSCT.

Commissione del Capitolo

*K. Scott Baker, MD, Farid Boulad, MD *, Margaret L. MacMillan, MD, e Parinda Mehta, MD*

** Presidente della Commissione*

Bibliografia

1. Rizzo JD, *et al.* (2006): Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*, 12: 138-151.
2. Armenian SH, *et al.* (2013): Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: survivorship and outcomes. *Pediatr Blood Cancer*, 60: 1063-1068.
3. Pulsipher MA, *et al.* (2012): National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines. *Biol Blood Marrow Transpl*, 18: 334-347.
4. Anur P, *et al.* (2013): Late effects following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from alternative donors in patients with Fanconi anemia (FA). *Blood*, 122: 1233.
5. Boulad F, Sands S, and Sklar C. (1998): Late complications after bone marrow transplantation in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr*, 28: 273-297.
6. Leiper AD (2002): Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: Part I. *Br J Haematol*, 118: 3-22.
7. Leiper AD (2002): Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: Part II. *Br J Haematol*, 118: 23-43.
8. Socie G, *et al.* (2003): Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 101: 3373-3385.
9. Baker KS, *et al.* (2007): Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood*, 109: 1765-1772.
10. Filipovich AH, *et al.* (2005): National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus- host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transpl*, 11: 945-956.
11. Forlenza GP, *et al.* (2013): Growth hormone treatment of patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* doi: 10.1002/pbc.24910. (Epub ahead of print)
12. Wajnrajch MP, *et al.* (2001): Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*, 107: 744-754.
13. Kearney JA, Hay JL, Halpern L, Boulad F (2012): Peritransplant psychiatric evaluation of patients with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 34: 163-168.
14. Törnquist AL, Martin L, Winiarski J, Fahnehjelm KT (2013): Ocular manifestations and visual functions in patients with Fanconi anaemia. *Acta Ophthalmol* doi: 10.1111/aos.12132. (Epub ahead of print).
15. Ogawa Y, *et al.* (2013): International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: Proposed diagnostic criteria for chronic GvHD (Part I). *Sci Rep*, 3: 3419.
16. Vale MJ, *et al.* (2008): Audiologic abnormalities of Fanconi anaemia. *Acta Otolaryngol*, 128: 992-996.
17. Santos F, Selesnick SH, Glasgold RA (2002): Otologic manifestations of Fanconi anemia. *Otol Neurotol*, 23:873-875.
18. Tekcicek M, *et al.* (2007): Oral and dental findings in children with Fanconi anemia. *Pediatr Dent*, 29: 248-252.

19. Eames GM, *et al.* (1997); Cardiovascular function in children following bone marrow transplant: a cross-sectional study. *Bone Marrow Transpl*, 19: 61-66.
20. Quigley PM, Yeager AM, Loughlin GM (1994); The effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. *Pediatr Pulmonol*, 18: 361-367.
21. Palmer J, *et al.* (2013) Pulmonary symptoms measured by the National Institutes of Health lung score predict overall survival, nonrelapse mortality, and patient-reported outcomes in chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl* doi: 10.1016/j.bbmt.2013.11.025. (Epub ahead of print).
22. Masserot-Lureau C, *et al.* (2012): Incidence of liver abnormalities in Fanconi anemia patients. *Am J Hematol*, 87: 547-549.
23. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA (2007): Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endo Met*, 92: 2624-2631.
24. Rose SR, *et al.* (2012): Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer*, 59: 690-696.
25. Elder DA, *et al.* (2008): Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion. *Pediatr Blood Cancer*, 51: 256-260.
26. Brennan BM, Shalet SM (2002): Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol*, 118: 58-66.
27. Sklar C, *et al.* (2001): Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci*, 6: G17-22.
28. Trivin C, *et al.* (2007) Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia. *Growth Horm IGF Res*, 17: 122-129.
29. Nabhan SK, *et al.* (2010): Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients. *Haematol*, 95: 1783-1787.
30. Small TN, *et al.* (1999): Comparison of immune reconstitution after unrelated and related T-cell-depleted bone marrow transplantation: effect of patient age and donor leukocyte infusions. *Blood*, 93: 467-480
31. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003) Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*, 101: 822-826.
32. Jim HS, *et al.* (2013): Patient education in allogeneic hematopoietic cell transplant: what patients wish they had known about quality of life. *Bone Marrow Transpl*. doi: 10.1038/bmt.2013.158. (Epub ahead of print)
33. Felder-Puig R, *et al.* (2006): Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: results of a longitudinal, multi-center study. *Bone Marrow Transpl*, 38: 119-126.

Nuove prospettive di cura con le cellule staminali

CAPITOLO

13

Introduzione

I medici hanno compiuto notevoli progressi nel trapianto delle cellule staminali ematopoietiche nel corso dell'ultimo decennio e i pazienti con AF che hanno bisogno di trapianto hanno ora la possibilità di cure migliori. Alcuni pazienti con AF, tuttavia, possono vivere un momento difficile con il trapianto, avere problemi durante o dopo tale procedura, o non hanno indicazioni mediche per poter affrontare questo trattamento, o addirittura non vogliono perseguiere tale scelta. Questo capitolo descrive le nuove terapie mediche che possono rivelarsi una cura migliore per questi pazienti.

Descriveremo tre tra le più promettenti terapie in questo ambito: la **terapia genica**, la **terapia con cellule staminali** e una loro combinazione conosciuta come **terapia genica con cellule staminali**⁽¹⁾. Con l'obiettivo di inserire la terapia genica con cellule staminali nei trials clinici per individui con AF, è stato istituito nel 2010^(2,3) un gruppo di lavoro internazionale per la terapia genica dell'AF con il sostegno del Fanconi Anemia Research Fund e del Fanconi Hope Charitable Trust. Attraverso la collaborazione a livello globale, il gruppo incoraggia i principali esperti del mondo a progettare sperimentazioni sulla terapia genica che seguano un protocollo coerente in modo che tutti i risultati possano essere facilmente accessibili, condivisi, confrontati e ampliati da ricercatori sull'AF di tutto il mondo.

► È bene sapere

Le **cellule staminali ematopoietiche** sono rare cellule del sangue che si trovano nel midollo osseo e nel cordone ombelicale. Queste cellule sono uniche perché hanno il potenziale di svilupparsi verso uno qualsiasi dei vari tipi di cellule del sangue presenti nel corpo umano.

I medici possono raccogliere e conservare le cellule staminali ematopoietiche da un paziente prima della radioterapia o della chemioterapia; oppure queste cellule possono essere ottenute da un donatore umano, una procedura medica chiamata **trapianto di cellule staminali ematopoietiche** conservate o donate e trasferite nel corpo del paziente.

Terapia genica

I vettori per la terapia genica

La liberazione di un gene in una cellula non è semplice. Ci sono molti ostacoli al successo del trasferimento genico: spostare il materiale genetico nella cellula,

eludere le difese della cellula, spostare il materiale genetico attraverso il guscio del nucleo, e infine spingerlo ad integrarsi codice genetico proprio della cellule, o genoma. Per superare queste sfide, i ricercatori hanno usato i virus, i cosiddetti "vettori" per liberare materiale genetico nelle cellule. I virus hanno naturalmente i loro propri mezzi per trasportare i geni nelle cellule-dopo tutto, è in questo modo che il virus causa malattie comuni come il raffreddore. I ricercatori hanno semplicemente preso in prestito queste proprietà per inserire geni di interesse nel genoma cellulare.

I ricercatori hanno utilizzato tradizionalmente i vettori gamma-retrovirali in studi sulla terapia genica, sebbene i nuovi e migliori vettori lentivirali vantino la capacità di trasdurre cellule che non si dividono. Piccoli virus a DNA noti come pyroviruses – gli adenovirus e virus adeno-associati, ad esempio –, sono stati attentamente studiati in test preclinici di terapia genica. Tra questi, gli adenovirus sono pyrovirus ritenuti vantaggiosi perché trasportano il gene nella cellula senza causare l'integrazione del virus nel genoma cellulare. Lo svantaggio degli adenovirus, tuttavia, è che hanno più probabilità di altri virus di scatenare una risposta immunitaria del ricevente⁽⁴⁾.

Quando alcune delle cellule del paziente sono rimosse dal corpo in modo che la manipolazione genetica possa avvenire in un laboratorio, la procedura è nota come terapia genica ex vivo (latino per "al di fuori della vita, del corpo vivente").

Al contrario, quando un vettore virale contenente il gene sano viene iniettato direttamente nel paziente, la procedura è nota come terapia genica in vivo (latino per "nel vivo, nel corpo vivente").

► È bene sapere

La **Terapia genica** permette ai medici di "correggere" in un paziente, le informazioni di carattere genetico, o DNA, mediante la sostituzione, con una versione sana del gene, di un gene associato alla malattia.

A partire dagli anni 70, i ricercatori hanno cercato modi più sicuri ed efficaci per correggere le malattie genetiche nelle cellule umane. I ricercatori stanno testando, negli studi clinici, le terapie geniche per l'AF, con la speranza di portare queste terapie sul mercato negli anni a venire.

I metodi della terapia genica

Ci sono due principali metodi di terapia genica: **sostituzione del gene** e **gene editing** (modifica del genoma). Nella sostituzione del gene, un gene di interesse viene inserito nel genoma del paziente in una posizione quasi casuale. Con questo metodo è prevedibile una regolazione non fisiologica del gene nella sua nuova posizione o l'accidentale interruzione del funzionamento di altri geni vicini al sito di inserzione⁽⁵⁻⁷⁾.

La modifica genetica o gene editing, d'altro canto, si avvale della naturale capacità del genoma di riparare se stesso attraverso un processo chiamato ricom-

binazione omologa, in cui il gene difettoso è corretto nel suo luogo originale senza l'inserimento di nuovo materiale. La modifica egentica non è tipicamente associata ad una disregolazione genica, e nessun'altra regione del genoma è potenzialmente interessata⁽⁸⁻⁹⁾.

Effetti collaterali della terapia genica

Il più importante effetto collaterale della terapia genica è la mutagenesi inserzionale, una mutazione accidentale causata dall'inserzione del nuovo DNA. Questo è un effetto collaterale inevitabile nella sostituzione del gene. Dal 2000, più di 70 persone, per lo più con malattie genetiche fatali, hanno subito trapianto autologo, in cui le cellule del paziente sono state rimosse, trattate con vettori virali che trasportano un gene terapeutico, e poi ritrasferite nuovamente nel loro corpo.

Questa strategia di correzione genica è basata sulla capacità di trasferire un gene funzionale insieme ad altri elementi necessari a promuoverne subito un'espressione genica di alto livello.

Gli svantaggi di questo approccio sono la perdita di regolazione fisiologica del gene trattato e la possibile disregolazione di altri geni. In uno studio clinico, il gene terapeutico è stato inserito e ha inavvertitamente attivato un gene adiacente causante il cancro, con conseguente sviluppo di leucemia, in 5 dei 20 soggetti con immunodeficienza combinata grave (SCID). Quattro dei 5 bambini con leucemia sono stati trattati con successo; uno è morto. Anche se con questo evento sfortunato, i risultati complessivi del trial hanno dimostrato che la terapia genica è equivalente o superiore ai precedente standard di cura (trapianto di cellule ematopoietiche), fornendo una migliore funzione immunitaria, una migliore sopravvivenza libera da malattia, e una migliore qualità della vita^(5, 6, 10, 11).

È importante notare che gli effetti della mutagenesi inserzionale possono variare da paziente a paziente. Essa può richiedere molto tempo per la comparsa gli effetti collaterali, come dimostrato dagli studi sperimentali sulla terapia genica eseguite fino ad oggi. Inoltre, nei pazienti con AF, le cellule del midollo osseo utilizzate per la correzione genica sono poche in numero, straordinariamente intolleranti alle manipolazioni ex vivo e sono già a rischio di accumulare mutazioni pre-leucemiche, il cui impatto può essere aumentato dalla correzione genica.

Nell'AF le cellule sono costantemente in pericolo di diventare geneticamente instabili e possono innescare lo sviluppo della leucemia ed altri tipi di cancro. Correggere il gene in cellula AF che ha già accumulato alcune delle mutazioni necessarie alla progressione tumorale potrebbe avere effetti negativi, tenendo vive cellule che altrimenti sarebbero state eliminate dal corpo. Questo può, in linea di principio, evolvere in una vera e propria leucemia⁽³⁷⁾.

Terapia con cellule staminali

Fonti di cellule staminali

Tradizionalmente, la terapia con cellule staminali prevede l'uso di cellule del midollo osseo; questo metodo è stato sperimentalmente e clinicamente testato in molte migliaia di trapianti di midollo osseo negli ultimi 50 anni. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche rimane il prototipo della terapia cellulare e la testimonianza del fatto che le cellule staminali possono essere trasferite da un donatore a un ricevente, e che possano ricostituire un sistema linfo-emopoietico completamente funzionale, un sistema che produce globuli bianchi, globuli rossi e piastrine, da relativamente poche cellule di partenza⁽¹²⁻¹⁹⁾.

Mentre le **cellule staminali embrionali** offrono l'opportunità di comprendere più profondamente come funzionano le cellule staminali, il loro uso rimane controverso e vari aspetti legali e biologici precludono il loro uso terapeutico. Più rilevanti per la pratica clinica sono le **cellule staminali pluripotenti indotte**, cellule simili alle staminali embrionali, prese dalle cuta e dal sangue degli adulti, progettate con il potenziale di svilupparsi in qualsiasi altro tipo di cellula nel corpo. Le cellule staminali pluripotenti indotte sono diventate uno strumento molto popolare per lo studio della formazione del tessuto sano e patologico, delle prime fasi di sviluppo delle cellule e delle strategie di intervento farmacologico, cose che sono rilevanti per la biologia e il trattamento dell'AF⁽²⁰⁻²⁴⁾.

► È bene sapere

Le **cellule staminali pluripotenti** sono cellule capaci di svilupparsi in quasi ogni tipo di cellula nel corpo. Le cellule staminali possono essere trovate in embrioni, nel sangue del cordone ombelicale, nel sangue e nel midollo osseo degli adulti.

Attraverso una procedura chiamata **terapia con cellule staminali**, i medici possono introdurre nuove e sane cellule staminali nel corpo di un paziente per sostituire, riparare o rigenerare tessuti malati.

Il **trapianto di cellule staminali ematopoietiche** solitamente utilizza cellule staminali prelevate dal midollo osseo o sangue del cordone ombelicale di un donatore.

Le **cellule staminali stromali**, note anche come le cellule mesenchimali stromali sono cellule non-ematopoietiche (che non producono sangue) del midollo osseo e di altri organi nel corpo. Queste cellule sono pensate per essere situate sulle pareti dei vasi sanguigni e per svolgere funzioni chiave, come il sostegno alle cellule staminali ematopoietiche del midollo osseo e la modulazione della risposta immunitaria. Queste utili proprietà delle cellule staminali stromali sono state utilizzate clinicamente nella terapia della graft-versus-host disease (GvHD)⁽²⁵⁾.

I metodi di terapia con cellule staminali

Vi sono almeno due metodi di terapia cellulare: il **trapianto tradizionale di cellule staminali ematopoietiche** e **immunomodulazione**. Il trapianto tradizionale di cellule staminali ematopoietiche implica la sostituzione dell'intero sistema di produzione del sangue del paziente ricevente con quello di un donatore sano. L'immunomodulazione, d'altra parte, comporta la modifica della risposta immunitaria del paziente. Un esempio di immunomodulazione sarebbe l'uso di cellule mesenchimali mesenchimali per favorire l'atteggiamento del trapianto di midollo osseo o per il trattamento della malattia GvHD steroideo-resistente.

► È bene sapere

La **Graft-versus-host disease** si verifica quando le cellule immunitarie nel tessuto trapiantato attaccano le cellule del paziente stesso. Questa malattia è spesso trattata con steroidi per sopprimere la risposta immunitaria.

Le cellule staminali, per esempio le cellule mesenchimali stromali, possono svolgere un ruolo nella riparazione dei tessuti e nella guarigione dopo una lesione. Questo è particolarmente rilevante nel contesto del trapianto di midollo osseo, in particolare nel riparare i danni tissutali della chemioterapia e nel trattare le reazioni immunitarie come la GvHD. I pazienti con AF presentano difetti del sistema di riparazione del DNA, che comportano il fatto che dopo il trapianto le possibili lesioni possono essere amplificate. Le cellule mesenchimali stromali sono note per avere un tropismo per i siti sede di lesioni e quindi, in linea di principio, possono fornire una modalità di trattamento particolarmente interessante per i pazienti con AF che sono sottoposti a trapianto⁽²⁵⁾.

Gli effetti collaterali della terapia con cellule staminali

Il più importante effetto collaterale della terapia con cellule staminali è la cancerogenesi, o la crescita incontrollata di cellule staminali, che possono dare luogo a tumori benigni o maligni. Si pensa che la maggior parte dei tumori proviene dalle cosiddette "cellule staminali tumorali", per molti aspetti simili alle cellule staminali che funzionano normalmente nei loro processi cellulari e metabolici. Per questo motivo, alcune cellule staminali del donatore potenzialmente possono causare tumori maligni nel ricevente. Infatti, leucemie derivate da donatore sono state riportate in alcuni riceventi il trapianto di cellule ematopoietiche. Molti ricercatori hanno osservato questo fenomeno in modelli animali quando le cellule mesenchimali stromali sono state trapiantate da un organismo all'altro e hanno dato origine a tumori⁽²⁶⁾. In teoria, ulteriori effetti indesiderati sono possibili per le funzioni specifiche delle cellule staminali. Per esempio, l'immunomodulazione da parte delle cellule mesenchimali stromali può sopprimere il sistema immunitario del ricevente il trapianto, che può riattivare infezioni latenti,

in particolare infezioni da virus a DNA o favorire la crescita tumorale o creare un ambiente favorevole alla leucemia.

Terapia genica con cellule staminali

Una strategia efficace della terapia genica deve indirizzare il tipo di cellula coinvolta nella specifica malattia. Nella maggior parte dei casi, gli effetti della correzione del gene sono migliorati dalla capacità delle cellule normali di riprodursi e ripopolare il corpo in numeri significativi. Per questo motivo, molte terapie genetiche hanno tentato di introdurre geni nelle cellule staminali. Sembra logico che i percorsi paralleli di terapia genica e terapia con cellule staminali dovrebbero essere uniti in uno sforzo concertato denominato **“terapia genica con cellule staminali”**. Questo sforzo ha lo scopo di correggere ex vivo il gene nelle cellule staminali del ricevente con lo scopo di riportare al corretto funzionamento le cellule del paziente. Le sfide specifiche che l’AF pone possono essere viste come un’opportunità nel contesto della terapia genica con cellule staminali. Per esempio, i deficit di riparazione del DNA rendono le cellule staminali nell’AF più sensibili delle cellule staminali sane, o wild-type. Questa sensibilità può essere manipolata a vantaggio del paziente utilizzando una bassa dose di chemioterapia per eliminare selettivamente le cellule non corrette in vivo in un paziente con AF che ha ricevuto una miscela di cellule che sono corrette o non corrette.

Per i motivi di cui sopra, la principale strategia per la terapia genica consiste oggi nel passaggio dall’**addizione genica**, in cui un nuovo gene viene “incollato” nel genoma con l’aiuto di virus e trasposoni, alla **modificazione del genoma**, per cui la mutazione patologica è corretta nella sua naturale posizione genica con l’ausilio di molecole di nuova concezione chiamate nucleasi zinc-finger, effettori nucleasi che agiscono come attivatori trascrizionali o homing endonucleasi. Queste molecole ibride sono progettate per arrivare in una posizione specifica nel genoma, dove introducono una interruzione nel filamento di DNA in prossimità della mutazione bersaglio. La rottura del DNA è quindi risolta tramite la ricombinazione omologa tra geni endogeni e il frammento del donatore esogenamente introdotto contenente la sequenza genetica sana. In questo modo, la mutazione patologica viene modificata in modo permanente nella sequenza normale. Questo processo conserva l’architettura del genoma e mantiene il controllo del gene mediante i normali processi regolatori della cellula. Uno dei vantaggi della modifica del genoma è la sua spettacolare flessibilità e la gamma d’impiego; può essere utilizzata per il trasporto mirato di sequenze regolatrici tessuto-specifico, o per la trasduzione di tipi cellulari commissionati in programmi di differenziazione del tessuto-specifico. La terapia genica può anche essere progettata per trattamento di malattie che sono limitate a siti specifici del corpo, come per la prevenzione dei tumori della testa e del collo in pazienti con AF.

Le preliminari grandi promesse della terapia genica con cellule comportano, come per molti progressi della medicina, qualche rischio. Sebbene questo rischio può essere considerato inaccettabile per una persona sana, gli individui e le fami-

glie che già vivono con i pericoli di una malattia come la AF possono essere disposti ad accettare il rischio di nuove terapie se paragonato ai potenziali benefici.

Studi di terapia genica con cellule staminali nell'AF

Nei primi studi clinici di terapia genica con cellule staminali per l'AF sono stati utilizzati retrovirus per trasportare i geni *FANCA* e *FANCC*. La trasduzione virale, tuttavia, è risultata in una transitoria o assente correzione delle cellule ematopoietiche, osservazione coerente solo con una complementazione del gene funzionale a breve termine⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Dal 2010 il Gruppo di Lavoro Internazionale sulla Terapia Genica per l'AF si è concentrato sullo sviluppo di una piattaforma traslazionale dalla quale possano derivare benefici clinici significativi per le persone con la FA. I membri del gruppo condividono l'obiettivo comune di accelerare la transizione della ricerca di base sulla terapia genica studi verso gli clinici che seguano un protocollo, in modo che i risultati possono essere condivisi tra i ricercatori di tutto il mondo.

L'attuale piattaforma di terapia genica dell'AF con cellule staminali prevede quanto segue: Il gene *FANCA* viene liberato da un vettore lenti virale di terza generazione pseudotipizzato con il virus della stomatite vescicolare e la trasduzione virale viene ottenuta senza pre-stimolazione prolungata con fattori di crescita. Gli individui con un donatore familiare HLA identico (fratello), un cariotipo anormale, o con una grave infezione non sono eleggibili per il trial^(3, 31, 32).

Il primo esperimento di terapia genica con lentivirus per l'AF, guidato dal Dr. Pamela S. Becker (University of Washington, Seattle) e Dr. Hans-Peter Kiem (Università di Washington / Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle), è stato approvato dalla US Food and Drug Administration (FDA) ed era aperto per l'arruolamento al momento della pubblicazione (NCT01331018; disponibile all'indirizzo: <http://clinicaltrials.gov>).

Questo trial prevede le procedure più recenti di trasduzione e periodo di incubazione relativamente breve (una notte) delle cellule in basse concentrazioni di ossigeno in presenza di un agente riducente. Il Dott. Juan Bueren (CIEMAT, Madrid, Spagna) e il suo team hanno aperto uno studio sulla mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche e prevedono di aprire un trial di terapia genica *FANCA* nel 2014. Preparativi sono in corso per aprire, negli Stati Uniti a Indianapolis, un secondo studio (Dott. Helmut Hanenberg e colleghi).

Sfide per il futuro

L'obiettivo finale del nostro impegno nella terapia genica con cellule staminali per l'AF è quello di curare l'insufficienza del midollo osseo e la leucemia in tutta sicurezza, evitando effetti indesiderati sui geni circostanti e mettendo a punto l'espressione dei geni FA. Oltre alle procedure di cui sopra, l'utilizzo di specifici vettori e il trattamento delle cellule può ridurre notevolmente il rischio per il paziente. Questo richiederà l'uso di componenti genetiche come i promotori de-

boli, insulatori forti e forti sequenze di poli-adenilazione per isolare le funzioni dei geni inseriti dal genoma e quelle del genoma dai geni inseriti. Un nuovo strumento di terapia genica prevede l'utilizzo dei microRNA (miRNA), brevi segmenti di acido ribonucleico che legano e spengono prodotti specifici del codice genetico (cioè geni trascritti, noti come trascritti di RNA). I MicroRNAs sono estremamente importanti perché consentono ai ricercatori di regolare l'espressione genica con precisione nella popolazione cellulare desiderata ed evitare le cellule che non devono essere coinvolte dalla terapia genica, come le cellule che presentano l'antigene che potrebbero innescare una risposta immunitaria indesiderata contro il vettore⁽³³⁾.

Come accennato in precedenza, la maggior parte gli sforzi futuri saranno probabilmente concentrati sulla modalità combinate e sul cercare di ridurre al minimo lo stress ossidativo in queste cellule. Ad esempio, una combinazione di espansione delle cellule staminali, correzione di cellule staminali ematopoietiche e cellule staminali mesenchimali dello stesso paziente, e la co-infusione di queste cellule può fornire un ambiente ideale per l'atteggiamento delle cellule staminali ematopoietiche sottoposte a correzione genica⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Sommario

La Terapia Genica, la terapia con cellule staminali e la terapia genica con cellule staminali sono potenti strumenti che migliorano la cura per i pazienti con AF. Diversi passaggi devono essere attuati per raggiungere questo obiettivo. La prima fase prevede il coordinamento di studi clinici in modo che i centri di ricerca individuali possano unire le loro conoscenze collettive e la potenza statistica. La seconda fase prevede il concentrarsi su un obiettivo comune, come lo sviluppo di trattamenti che possano essere rapidamente traslati alla clinica in tutto il mondo. La terza fase prevede l'attuazione di scambi dei dati in tempo reale e il consentire la valutazione di questi dati sulla base del merito scientifico. Attraverso queste azioni, i ricercatori possono accelerare l'impatto della ricerca di base sulla terapia genica.

Il campo della terapia genica è iniziato con un fare visionario e un'idea audace, ma soffre della carenza di dati preclinici. I primi studi clinici sono stati consentiti solo a causa degli alti rischi di mancata sopravvivenza in pazienti con determinate malattie genetiche e dei rischi e dell'incompleta efficacia di terapie alternative quali la terapia con cellule ematopoietiche. Sulla terapia genica nel corso degli anni sono state superate, nel confronto con i cittadini, diverse crisi circa le aspettative e gli effetti collaterali indesiderati e si è affermata come terapia accettabile nel trattamento di diverse malattie genetiche. C'è abbondante spazio all'ottimismo che lo stesso risultato sarà possibile per il trattamento dell'AF. Senza dubbio, la conoscenza collettiva e l'entusiasmo unico di ricercatori e clinici fornirà una combinazione vincente di idee e di esperimenti ben progettati che si tradurrà in una migliore cura per le persone affette da AF.

Commissione del Capitolo

Jakub Tolar, MD, PhD

Bibliografia

1. Tolar J (2013): Translating genome engineering to better clinical outcomes. *Transl Res*, 161 (4): 199-204.
2. Tolar J, *et al.* (2012): Gene therapy for Fanconi anemia: one step closer to the clinic. *Hum Gen Ther*, 23 (2): 141-144.
3. Tolar J, *et al.* (2011): Stem cell gene therapy for Fanconi anemia: report from the 1st international Fanconi anemia gene therapy working group meeting. *Mol Ther*, 19 (7): 1193-1198.
4. Kay MA (2011): State-of-the-art gene-based therapies: the road ahead. *Nat Rev Genet*, 12 (5): 316-328.
5. Hacein-Bey-Abina S, *et al.* (2008): Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Inv*, 118 (9): 3132-3142.
6. Cavazza A, Moiani A, Mavilio F (2013): Mechanisms of retroviral integration and mutagenesis. *Hum Gen Ther*, 24 (2): 119-131.
7. Moiani A, *et al.* (2012): Lentiviral vector integration in the human genome induces alternative splicing and generates aberrant transcripts. *J Clin Inv*, 122 (5): 1653-1666.
8. Handel EM, Cathomen T (2011): Zinc-finger nuclease based genome surgery: it's all about specificity. *Curr Gen Ther*, 11 (1): 28-37.
9. Bogdanove AJ, Voytas DF (2011): TAL effectors: customizable proteins for DNA targeting. *Science*, 333 (6051): 1843-1846.
10. Cavazzana-Calvo M, Lagresle C, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A (2005): Gene therapy for severe combined immunodeficiency. *Annu Rev Med*, 56: 585-602.
11. Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, Thrasher AJ (2012): Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Hum Gen Ther*, 23 (7): 668-675.
12. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E (1951): Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst*, 12 (1): 197-201.
13. Billingham RE, Brent L, Medawar PB (1953): Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*, 172 (4379): 603-606.
14. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW (1957): Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*, 257 (11): 491-496.
15. Medawar PB (1986): *Memoir of a thinking radish: an autobiography*. Oxford; New York: Oxford University Press.
16. Appelbaum FR (2007): Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med*, 357 (15): 1472-1475.
17. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA (1968): Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*, 2 (7583): 1366-1369.
18. MacMillan ML, *et al.* (2000): Haematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anaemia using alternate donors: results of a total body irradiation dose escalation trial. *Br J Haematol*, 109 (1): 121-129.
19. Tolar J, Mehta PA, Walters MC (2012): Hematopoietic cell transplantation for nonmalignant disorders. *Biol Blood Mar Transpl*, 18 (1 Suppl): S 166-171.
20. Zhu H, Lensch MW, Cahan P, Daley GQ (2011): Investigating monogenic and complex diseases with pluripotent stem cells. *Nat Rev Genet*, 12 (4): 266-275.

21. Muller LU, *et al.* (2012): Overcoming reprogramming resistance of Fanconi anemia cells. *Blood*, 119 (23): 5449-5457.
22. Raya A, *et al.* (2009): Disease-corrected haematopoietic progenitors from Fanconi anaemia induced pluripotent stem cells. *Nature*, 460 (7251): 53-59.
23. Thomson JA, *et al.* (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282 (5391): 1145-1147.
24. Takahashi K, Yamanaka S (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126 (4): 663-676.
25. Prockop DJ (2009): Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms. *Mol Ther*, 17 (6): 939-946.
26. Tolar J, *et al.* (2007): Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. *Stem Cell*, 25 (2): 371-379.
27. Williams DA, Croop J, Kelly P (2005): Gene therapy in the treatment of Fanconi anemia, a progressive bone marrow failure syndrome. *Curr Opin Mol Ther*, 7 (5): 461-466.
28. Liu JM, *et al.* (1999): Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (FANCC). *Hum Gen Ther*, 10 (14): 2337-2346.
29. Walsh CE, *et al.* (1994) A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C. *Blood* 84(2):453-459.
30. Muller LU, Williams DA (2009): Finding the needle in the hay stack: hematopoietic stem cells in Fanconi anemia. *Mut Res*, 668 (1-2): 141-149.
31. Yamada K, *et al.* (2003): Phenotype correction of Fanconi anemia group A hematopoietic stem cells using lentiviral vector. *Mol Ther*, 8 (4): 600-610.
32. Becker PS, *et al.* (2010): Preclinical correction of human Fanconi anemia complementation group A bone marrow cells using a safety-modified lentiviral vector. *Gene Ther*, 17 (10): 1244-1252.
33. Naldini L (2011) *Ex vivo* gene transfer and correction for cell-based therapies. *Nat Rev Genet* M12(5):301-315.
34. Boitano AE, *et al.* (2010): Aryl hydrocarbon receptor antagonists promote the expansion of human hematopoietic stem cells. *Science*, 329 (5997): 1345-1348.
35. D'Gusto DL, Kiem HP (2012): Current translational and clinical practices in hematopoietic cell and gene therapy. *Cytotherapy*, 14 (7): 775-790.
36. Bernstein ID, Delaney C (2012): Engineering stem cell expansion. *Cell Stem Cell*, 10 (2): 113-114.
37. Rochowski A, Olson SB, Alonso TA, Gerbing RB, Lange BJ, and Alter BP (2012): Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML. *Pediatr Blood Cancer*, 59: 922-924.

Tumori maligni della regione testa-collo nei pazienti con Anemia di Fanconi

CAPITOLO

14

Introduzione

Le neoplasie maligne della testa e del collo sono molto più comuni nei pazienti con anemia Fanconi (AF) rispetto alla popolazione generale. Sebbene i tumori nei pazienti con AF abbiano un aspetto microscopico simile a quella dei pazienti senza AF, la frequenza, la distribuzione e il decorso clinico differiscono e devono essere prese in considerazione quando si considera la gestione di queste problematiche in pazienti con AF.

Tumori della testa e del collo nella popolazione generale

I tumori della testa e del collo comprendono un'ampia varietà di tumori che di solito iniziano dalle cellule squamose delle superfici mucose che rivestono la cavità orale, le cavità nasali, il faringe (la gola), ed il laringe. Questi tumori sono spesso indicati come carcinomi a cellule squamose (HNSCC) della testa e del collo. Negli Stati Uniti circa 30.000 persone ogni anno viene diagnosticato un cancro della testa e del collo e circa il 30% dei pazienti con cancro della testa e del collo muore a causa della malattia. L'HNSCC è un problema di salute crescente in ambito internazionale, rappresenta la quinta causa più comune di cancro ed una delle principali cause di morte nel mondo.

► È bene sapere

Un **tumore secondario** si riferisce alla presenza di una neoplasia, addizionale e non correlata ad una neoplasia presentata in precedenza dal paziente.

La stragrande maggioranza dei casi HNSCC (più del 90%) si sviluppa dopo l'esposizione ad agenti cancerogeni, tra cui il tabacco e l'alcool^(2,3), la noce di Betel (che viene comunemente masticata in alcune zone del Sud-Est asiatico per i suoi effetti stimolanti)⁽⁴⁾ e le malattie sessualmente trasmesse da patogeni virali come il papillomavirus umano (HPV)⁽⁵⁾. Le neoplasie maligne della testa e del collo sono prototipo di tumori connessi con l'uso di tabacco ed il rischio di iniziale sviluppo di cancro e il conseguente rischio di sviluppo di una seconda neoplasia è direttamente attribuibile alla durata e all'intensità di esposizione al tabacco.

I cancri connessi con il tabacco possono verificarsi anche nei non fumatori come risultato dell'esposizione indiretta al fumo. Il consumo cronico di alcol è causa di un aumentato rischio per il HNSCC da 2 a 3 volte in modo dose-dipen-

dente. Inoltre, le persone che utilizzano sia il tabacco che l'alcool hanno fino a 10-20 volte più alto rischio di avere un HNSCC rispetto alle persone che non fanno uso di tabacco o alcool. Circa il 5% di HNSCC si sviluppa negli individui che non fumano o consumano l'alcool. I nuovi studi suggeriscono che l'HPV può svolgere un ruolo importante nello sviluppo di cancri della testa e del collo, ed è rilevato in più del 70-80% dei casi di cancro orofaringeo, che si sviluppa nella parte della gola che include le tonsille e la base della lingua⁽²²⁾. Purtroppo, l'incidenza di cancro orofaringeo è in aumento in tutto il mondo.

L'incidenza di HNSCC varia in base all'area geografica. Il Sud-Est asiatico ha la più alta incidenza di carcinomi della cavità orale e dell'orofaringe a causa della pratica di masticare tabacco e la noce di Betel. Elevati tassi di cancro orale sono riscontrati anche in Brasile. I tassi di cancro della laringe ed ipofaringee, che si sviluppa nella parte inferiore della gola, sono significativamente elevati in Italia, in Francia e in Spagna a causa dell'elevata prevalenza dell'uso di alcolici e tabacco in quei paesi. Il carcinoma nasofaringeo si verifica di frequente nella Cina del Sud e delle popolazioni degli USA e nella regione mediterranea, probabilmente a causa dell'infezione da virus EBV e/o delle abitudini alimentari. Siccome non è possibile un'analisi dettagliata dei tumori della testa e del collo in questo capitolo, si consiglia di consultare i testi di riferimento⁽²²⁻²³⁾.

Tumori della testa e del collo nei pazienti con AF

È da tempo che il HNSCC è il più comune tumore solido dei pazienti con AF. L'incidenza di HNSCC nei pazienti con AF è da 500 a 700 volte superiore rispetto alla popolazione generale^(6,7,8,9). Circa in 1 su 7 (o 14% circa) dei pazienti con AF che sopravvive fino a 40 anni è diagnosticato un HNSCC nel corso della vita⁽¹⁰⁾. Alcuni casi di AF rimangono misconosciuti fino alla comparsa di tumori solidi della testa e del collo. Quindi, i test per l'AF devono essere considerati in pazienti più giovani di 40 anni che sviluppano un HNSCC, soprattutto se mostrano caratteristiche atipiche come anemia borderline o una risposta al trattamento citotossico atipica.

Rispetto alla popolazione generale, l'età di insorgenza, la distribuzione, e il decorso dell'HNSCC è significativamente diverso nei pazienti con AF. I pazienti con AF tendono ad avere diagnosi di HNSCC in un'età che va dai 20 ai 40 anni, mentre agli individui della popolazione in generale solitamente la diagnosi avviene tra i 50 ed i 60 anni.

I pazienti con AF hanno anche un'alta percentuale di HNSCC del cavo orale, la maggior parte delle quali interessano la lingua, rispetto alla popolazione generale. Inoltre, la maggiore parte degli HNSCC nei pazienti con AF è diagnosticata in fase avanzata rispetto alla diagnosi nella popolazione in generale. Nonostante il trattamento aggressivo, l'outcome dell'HNSCC nei pazienti con AF è nettamente inferiore a quella della popolazione generale.

Inoltre, anche dopo tutte le terapie eseguite per un HNSCC primitivo, i pazienti con AF hanno maggiori probabilità di sviluppare un secondo tumore rispet-

to al resto della popolazione (più del 60% rispetto a circa il 30%, rispettivamente). La distribuzione anatomica del secondo tumore è anche significativamente diversa nei pazienti con AF rispetto alla popolazione generale. Considerando che i pazienti affetti da HNSCC nella popolazione in generale tendono a sviluppare neoplasie secondarie del polmone e dell'esofago, i pazienti con AF sviluppano secondi tumori del tratto genitourinario e della cute. È interessante notare come il pattern di comparsa dei secondi tumori nei pazienti con AF sia simile a quello osservato nell'HNSCC associato ad HPV della popolazione generale⁽¹¹⁾.

La prevenzione dei tumori della testa e del collo

I pazienti con AF sono quelli a più alto rischio di HNSCC tra tutti i pazienti affetti da sindromi genetiche ereditarie (ad es., sindrome di Li-Fraumeni, sindrome di Bloom). A differenza degli individui che con una mutazione ereditaria nel gene del retinoblastoma (*RB*), che sviluppano quasi tutti tumori della retina, non tutti i pazienti affetti da AF sviluppano HNSCC. Così come per l'associazione tra l'esposizione alle radiazioni e lo sviluppo di sarcomi nei pazienti con una mutazione ereditaria di *RB*, un co-fattore è probabilmente necessario per i pazienti con AF per sviluppare un HNSCC. I motivi dettagliati ed co-fattore(i) causa di maggior rischio di HNSCC in pazienti con AF sono ancora da definire. Il tipo di mutazione del gene AF e la gravità delle manifestazioni non sono chiaramente associate con lo sviluppo di HNSCC. Uno studio⁽²⁴⁾ suggerisce che il trapianto di midollo osseo aumenta il rischio di sviluppare un HNSCC nei pazienti con AF ed ciò è stato attribuito all'aumentato rischio di sviluppo di GvHD acuta e/o cronica. Un'associazione tra GvHD e HNSCC è stata suggerita in pazienti senza AF⁽¹²⁾. Il consumo di tabacco e di alcol sono meno comunemente considerati nei pazienti con AF rispetto alla popolazione generale, ma rimangono importanti fattori di rischio per lo sviluppo di HNSCC in questi pazienti. La maggior parte degli studi supportano un ruolo dell'HPV nei tumori ginecologici, ma il suo preciso contributo per lo sviluppo di HNSCC nei pazienti con FA rimane controverso, alcuni studi^(25,26) suggeriscono che l'HPV può essere un fattore di importante sviluppo di HNSCC nei pazienti con AF, mentre altri studi^(27,28) contestano questi risultati.

Studi di laboratorio dimostrano che le mutazioni dei geni che causano l'AF aumentano la suscettibilità alla cancerogenesi indotta da HPV^(29,30). Nel complesso, la letteratura scientifica suggerisce che più fattori contribuiscono allo sviluppo di HNSCC nei pazienti con AF, sebbene il preciso contributo dei singoli fattori sia ancora da definire. Le seguenti misure dovrebbero essere considerate per ridurre al minimo il rischio di HNSCC:

- **L'astensione dal consumo di alcool e tabacco.** Il nesso di causalità tra il tabacco e l'alcool e l'esposizione e lo sviluppo di HNSCC è ben consolidato. Relativamente pochi sono i pazienti con AF ai quali è ammesso l'uso di tabacco e/o uso di alcool, ma questo è probabilmente una sottostima della reale prevalenza dell'uso di tabacco e/o di alcool in questa popolazione. L'uso del tabacco e dei prodotti del tabacco dovrebbero essere scoraggiati categorica-

mente, compresa l'esposizione indiretta al fumo. Mentre è meglio astenersi dal consumo di alcool, le persone che consumano alcol dovrebbe limitare l'assunzione a non più di una bevanda al mese. L'uso cronico di collutori contenenti alcool dovrebbe anche essere scoraggiato.

- **Mantenimento dell'igiene orale.** Anche se ancora non vi è conferma, alcuni reports suggeriscono che una scarsa igiene orale e traumi cronici e ripetuti possono promuovere lo sviluppo di HNSCC. Pertanto, il mantenimento di una corretta igiene orale e valutazioni odontoiatriche di routine sono raccomandati. Questo argomento è discusso in dettaglio nel capitolo 10.
- **Vaccinazione HPV.** Mentre vi è una controversia circa il ruolo dell'HPV nello sviluppo di HNSCC in pazienti con FA, la maggior parte degli studi concordano che l'HPV è associato con lo sviluppo di cancro anogenitale e di condizioni precancerose come le verruche genitali. Pertanto, in tutti i pazienti con AF va considerata la vaccinazione HPV. I tempi di vaccinazione e la necessità di richiami ancora sono da definire. In generale, l'HPV è normalmente trasmesso dal diretto contatto sessuale; pertanto, la vaccinazione HPV è raccomandata di routine a tutti i ragazzi e le ragazze che si avviano all'adolescenza nella popolazione generale e che non sono ancora in pubertà. Sia l'HNSCC che i cancri del tratto genitourinario sono stati riscontrati in età prepuberale e nei periodi sessualmente inattivi nei pazienti con AF. In base a questi elementi, i pazienti con AF possono avere bisogno di sottoporsi a vaccinazione HPV in età più precoce rispetto alla popolazione in generale.

Altri fattori sono associati allo sviluppo di HNSCC nella popolazione generale come l'uso di marijuana e la trasmissione sessuale dell'infezione da HPV. Pertanto, i pazienti con AF dovrebbero astenersi dall'uso di marijuana e praticare sesso sicuro considerando l'uso del preservativo. L'uso di apparecchi ortodontici e dei raggi X per uso dentale non hanno bisogno di essere limitati nei pazienti con FA per la mancanza di prove che ne indichino un nesso causale con l'HNSCC (per ulteriori informazioni, vedere il capitolo 10).

Sorveglianza dei tumori della testa e del collo

L'alta incidenza di HNSCC combinata con lo scarso outcome legato alla loro scoperta in una fase avanzata di malattia in pazienti con AF evidenzia la necessità di una stretta sorveglianza per l'HNSCC. La sorveglianza dovrebbe iniziare a 10 anni di età, considerando cosa riferisce la letteratura sulla precoce età di diagnosi di cancro della testa e del collo.

La scelta di un medico di riferimento

Il cavo orale delle persone con AF spesso contiene lesioni multiple. Distinguere le lesioni non sospette da quelle preancerose richiede la valutazione da parte di un operatore sanitario con una significativa esperienza nella valutazione e nella gestione dei tumori della testa e del collo. I professionisti appropriati devono

avere una preparazione in ambito dentale, chirurgia orale, otorinolaringoiatria, chirurgia generale specializzazioni in tumori della testa e del collo. Lo screening di routine del cancro orale da parte di un medico generico può integrare ma non sostituire uno screening per HNSCC da parte di un professionista esperto.

Componenti degli esami clinici

I siti a rischio per lo sviluppo di HNSCC includono tutti i settori delle vie aerodigestive superiori. Pertanto, tutte le superfici delle mucose della testa e del collo hanno bisogno di essere esaminate a fondo. Il cavo orale, il sito più comune per la comparsa di HNSCC nei pazienti con AF e la parte prossimale dell'orofaringe (dietro la lingua) possono essere valutati in modo efficace attraverso la visualizzazione e palpazione della bocca. L'esame del tratto distale dell'orofaringe (la parte posteriore della gola), del nasofaringe (la parte superiore della gola, tra la cavità nasale e il palato molle), della laringe, dell'ipofaringe (parte più bassa della gola) richiede l'uso di un specchio transorale o di un fibroscopio flessibile a fibre ottiche. Sebbene i pazienti con AF abbiano un tasso più elevato di carcinomi a cellule squamose dell'esofago cervicale (la parte superiore dell'esofago) rispetto alla popolazione generale, l'uso abituale di una esofago-gastrosopia (esame visivo dell'esofago con un esofagoscopio) per lo screening non è raccomandato. La valutazione basata sui sintomi del cancro esofageo deve essere presa in considerazione. Qualsiasi paziente con odinofagia (deglutizione dolorosa), disfagia (difficoltà a deglutire), o altri sintomi deve essere valutato con uno studio radiologico del tubo digerente con pasto baritato e/o esofagogastrosopia.

► È bene sapere

Il **margine** si riferisce alla quantità di tessuto normale che circonda il tumore quando è rimosso chirurgicamente. Un margine positivo indica la presenza di cellule tumorali vicino al bordo del tessuto, il che suggerisce che il cancro non è stato completamente rimosso.

Un **lembro libero** si riferisce al trapianto di un pezzo di tessuto da un sito del corpo ad un'altra per la ricostruzione di un difetto.

L'estensione e la gravità dell'HNSCC sono classificate secondo il sistema di stadiazione TNM, sulla base della dimensione e della configurazione del tumore primario (T), della diffusione del cancro ai linfonodi limitrofi (N) e della presenza di siti di diffusione a distanza o metastasi (M), in altre parti del corpo. Per esempio, N0 descrive un cancro che non si è diffuso ai linfonodi vicini, mentre la N1 indica un coinvolgimento linfonodale.

I valori di T, N e M sono poi combinati per assegnare una stadiazione generale del tumore. Per la maggior parte delle neoplasie, lo stadio è indicato da un numero romano da I a IV, dove i numeri rappresentano più alti rappresentano una malattia più estesa.

Ottimizzazione clinica significa che il medico ha scelto il migliore trattamento per un paziente a seconda della sua situazione individuale.

Frequenza di screening

I pazienti con FA dovrebbero sottoporsi a screening per il HNSCC dall'età di 10 anni. Un professionista qualificato deve eseguire un approfondito esame obiettivo clinico della testa e del collo ogni 6 mesi. Se vengono identificate lesioni sospette, queste dovrebbero essere sottoposte a biopsia; la gestione successiva dipende dai risultati della valutazione microscopica del tessuto analizzato. Una volta che una lesione precancerosa o maligna è stata identificata e opportunamente trattata, la frequenza della sorveglianza deve essere aumentata a una volta ogni 2 o 3 mesi. In pazienti trattati con successo per HNSCC dovrebbero sottoporsi ad una radiografia del torace annuale come parte di un percorso di screening per la valutazione delle metastasi a distanza.

Approccio alla biopsia

La cavità orale dei pazienti con AF presenta spesso lesioni tipo leucoplachia (macchie bianche o grigie). Molte di queste lesioni possono crescere o diminuire di dimensioni, ma quelle che persistono o progrediscono richiedono un'ulteriore attenzione.

Un medico esperto dovrebbe essere in grado di distinguere le lesioni che è necessario sottoporre a biopsia da quelle che possono semplicemente essere seguite nel tempo. L'uso di una tecnica di biopsia detta brush biopsy (che consiste nel passaggio di uno spazzolino per raccogliere cellule della lesione su cui viene poi eseguito l'esame citologico) può essere utile per lo screening ma una biopsia tissutale è necessaria per stabilire l'esatta diagnosi.

Trattamento delle neoplasie della testa e del collo nei pazienti con AF

La chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia da sole o in combinazione, sono utilizzate per trattare l'HNSCC nella popolazione generale. Come regola generale, la malattia in fase precoce viene trattato mediante chirurgia o radioterapia, mentre la malattia in fase avanzata richiede la terapia di combinazione con la chirurgia seguita da radioterapia con o senza chemioterapia o terapia combinata chemio-radioterapia. Mentre tutti questi approcci possono essere utilizzati nella popolazione generale, gli effetti collaterali negativi della chemioterapia e radioterapia ne limitano l'uso nei pazienti con AF. Pertanto, sono strettamente necessarie modifiche della gestione dell' HNSCC nei pazienti con AF.

Il team medico per il trattamento

Il trattamento ottimale dell' HNSCC richiede un team competente in cui sia coinvolto non solo il chirurgo (specialista in chirurgia oncologica e ricostruttiva), l'oncologo radioterapista, l'oncologo, medico, ma anche dentisti, chirurghi orali, logopedisti, patologi del linguaggio, infermieri, così come molti altre figure professionali. Questo team deve lavorare in stretta collaborazione con gli altri specia-

listi dell'AF per fornire un' assistenza completa. Il coinvolgimento di diversi tipi di operatori sanitari nella cura di pazienti con AF introduce il rischio che i farmaci prescritti da un medico potrebbero interagire negativamente con quelli prescritte da un altro. Pertanto, è essenziale che tutti gli specialisti dialoghino con il medico di riferimento che di solito è riconosciuto nella figura dell'ematologo oncologo.

Approccio al trattamento

I seguenti fattori complicano la gestione dell'HNSCC nei pazienti con AF:

- I tumori dei pazienti con AF tendono ad essere più aggressivi e spesso si presentano in fasi avanzate.
- Le cellule sane dei pazienti con AF sono molto sensibili ai trattamenti che causano crosslinks del DNA, quali farmaci chemioterapici come il cisplatino e la radioterapia, considerati riferimenti cardine del trattamento degli HNSCC per la popolazione in generale.
- Le cellule neoplastiche dell'HNSCC nei pazienti con AF non sono sensibili come le cellule sane agli agenti causanti cross links del DNA. Pertanto, i carcinomi a cellule squamose nei pazienti con AF non rispondono a dosi sub terapeutiche di radioterapia. Così, la chirurgia è la modalità terapeutica di primo riferimento nei pazienti con AF.

La chirurgia

In contrasto con le altre modalità di trattamento, la terapia chirurgica per HNSCC nei pazienti con AF è ragionevolmente ben tollerata. I pazienti con AF non presentano un significativo aumento dell'incidenza di complicanze della chirurgia o effetti collaterali a lungo termine associati alle cicatrici chirurgiche. In accordo con ciò, la terapia chirurgica deve essere considerata come la principale modalità terapeutica in tutti i pazienti con AF che sviluppano tumori della testa e del collo.

Un buon risultato dopo chirurgia della testa e del collo richiede una valutazione preoperatoria multidisciplinare e l'ottimizzazione del paziente, una gestione intraoperatoria ed una terapia postoperatoria. Per ridurre al minimo i rischi associati alla chirurgia , i pazienti con FA dovrebbe essere gestito da un medico ematologo, esperto nella gestione dei pazienti con AF. A seconda dell'entità dell'intervento chirurgico e dei risultati previsti, lo specialista per la gestione del dolore e lo psichiatra dovrebbero essere consultati prima dell'intervento chirurgico per aiutare il paziente a far fronte ad eventuali conseguenze negative.

La chirurgia degli HNSCC nei pazienti con AF dovrebbe seguire gli stessi parametri stabiliti per la popolazione in generale. In generale, deve essere eseguita una vasta e completa escissione del tumore primitivo con dei margini adeguati. La gestione dei tumori del collo segue i principi generali stabiliti per la gestione degli HNSCC nella popolazione generale. L'esatta natura e l'entità della resezione chirurgica dovrebbe essere decisa in base al sito primitivo del tumore, alle

dimensioni e all'estensione del tumore. In generale, i tumori del cavo orale e della faringe devono essere asportati con almeno 1 cm di margine. I margini per i tumori della laringe possono non essere così completi, a causa della specifica anatomia della laringe. La ricostruzione del difetto del sito dove viene escluso il tumore deve seguire le linee guida stabilite per la ricostruzione in pazienti con HNSCC nella popolazione generale, e non deve essere limitata sulla base della presenza di AF. Pertanto, l'uso di lembi liberi per la ricostruzione dovrebbe essere considerato come indicato, senza alcuna restrizione. In generale, i cancri che sono classificati clinicamente come N0 con alto rischio di metastasi occulte o di piccole dimensioni e N1, possono essere gestite con una dissezione selettiva del collo, mentre dissezioni modificate del collo o anche radicali possono essere richieste per malattie più avanzate. I dettagli specifici del trattamento chirurgico sono discussi altrove^(22, 32).

Radioterapia

Il trattamento radioterapico è associato a gravi conseguenze nei pazienti con AF e molti pazienti non riescono a completarlo. Il rischio di morire per le complicatezze da radiazioni è pari al 50%. La morte può essere dovuta ad effetti locali, ma gli effetti sistemici, come l'insufficienza del midollo osseo, sono i maggiori contribuenti. Quelli che sopravvivono alla radioterapia presentano i gravi effetti collaterali quali xerostomia (bocca secca), disfagia (difficoltà alla degluttazione), stenosi esofagea (restringimento dell'esofago), edema laringeo (rigonfiamento della laringe). Pertanto, la radioterapia deve essere utilizzata solamente in quei pazienti per i quali è assolutamente necessaria per il controllo delle malattie. I pazienti che devono necessariamente sottoporsi a radioterapia devono essere strettamente monitorati per qualsiasi segno di tossicità grave. L'ottimizzazione delle condizioni pre-trattamento del paziente, combinata con un aggressivo monitoraggio ed un intervento precoce può permettere ai pazienti con AF di completare il ciclo di radioterapia. È importante tenere a mente che le cellule tumorali nei pazienti con AF non hanno una maggiore sensibilità agli effetti della radioterapia (a differenza delle cellule tumorali nella maggior parte degli individui della popolazione generale). Pertanto, se è previsto un trattamento radioterapico, dovrebbero essere previste le stesse dosi utilizzate per la gestione di pazienti senza AF.

La chemioterapia nei pazienti senza AF

La terapia sistematica è una parte integrante della gestione dei HNSCC localmente avanzati o metastatici e ricorrenti nei pazienti senza AF. In pazienti con resezione per HNSCC, il cisplatino (100 mg/m² per via endovenosa una volta ogni 21 giorni) somministrato in concomitanza con radioterapia ha dimostrato di migliorare controllo locoregionale e la sopravvivenza globale negli studi randomizzati^(13,14). Un'analisi di due studi clinici di fase III ha dimostrato che i pazienti con margini positivi e/o interessamento linfonodale extracapsulare (diffusione

del tumore oltre il linfonodo) è maggiormente beneficiato dall'aggiunta di chemioterapia post-operatoria e radioterapia⁽¹⁵⁾. Sulla base di questi risultati, le linee guida per il trattamento adiuvante raccomandano una chemioradioterapia a base di cisplatino per quei pazienti con ad alto rischio di complicanze negative.

Nei pazienti con stadio III e IV di malattia che non vengono trattati con chirurgia ad intento curativo, l'integrazione della chemioterapia a base di cisplatino in concomitanza con la radioterapia ha dimostrato il migliore controllo locoregionale e la migliore sopravvivenza globale dei futuri studi clinici e meta-analisi, rispetto alle radiazioni come unica terapia. Questi studi hanno dimostrato una sopravvivenza a 5 anni di circa 6,5%^(16, 17). Di conseguenza, la chemio-radioterapia con il cisplatino è diventata una opzione standard per i HNSCC non candidabili ad intervento chirurgico perché localmente avanzati. Tuttavia, l'aggiunta di citotossici alla chemioterapia e di radioterapia è associata a un aumento dell'incidenza di eventi avversi, incluse le mucositi (infiammazione delle mucose), la dermatite (infiammazione della pelle), la tossicità cutanea e la necessità di una alimentazione parenterale⁽¹⁶⁾. Il Cetuximab (Erbitux) è un anticorpo monoclonale che inibisce il recettore per l'epidermal growth factor (EGFR) e viene utilizzato per il trattamento di pazienti con HNSCC localmente avanzato. Erbitux ha dimostrato di migliorare controllo locoregionale e la sopravvivenza, quando aggiunto a radioterapia in pazienti con cavo orofaringeo, laringe e ipofaringee nelle tumori in un studio di fase III randomizzato⁽¹⁸⁾. Sulla base di questi risultati, Erbitux è stato approvato per essere utilizzato in questa impostazione. Erbitux ha un effetto collaterale più favorevole della chemioterapia citotossica. Gli effetti avversi clinicamente rilevante indotti dall'Erbitux comprendono eruzione cutanea, ipomagnesiemia (sangue anormalmente bassi i livelli di magnesio), reazione di ipersensibilità di grado 3-5 (di circa il 3% dei pazienti), e un piccolo aumento dell'incidenza di mucositi indotta da radioterapia.

La tossicità nel sangue non si osservano generalmente con Erbitux/radioterapia. Erbitux e concomitante terapia radiante non è stato direttamente messa a confronto con il concorrente cisplatino e radioterapia in grandi studi randomizzati. Sono in corso studi per valutare il ruolo di Erbitux nel post-operatorio.

La chemioterapia in pazienti senza AF

La terapia sistematica è una componente importante della gestione delle malattie localmente avanzate e ricorrenti/metastatiche nei pazienti senza AF. Nei pazienti con HNSCC resecato, il cisplatino (100 mg/m² endovenosa una sola volta ogni 21 giorni) amministrato in concomitanza alla radioterapia post-operatoria è stato dimostrato migliorare il controllo locoregionale e la sopravvivenza globale in studi randomizzati^(13, 14). L'analisi di due trials clinici di fase III ha dimostrato che i pazienti con margini positivi e/o interessamento linfonodale extracapsulare (diffusione del tumore oltre il linfonodo) è beneficiano maggiormente dall'aggiunta di chemioterapia alla radioterapia post-operatoria⁽¹⁵⁾. Sulla base di questi risultati, le linee guida per il trattamento adiuvante raccomandano una chemio-

radioterapia a base di cisplatino per quei pazienti con queste caratteristiche di alto rischio.

Nei pazienti con malattia stadio III e IV che non vengono trattati con chirurgia ad intento curativo, l'integrazione della chemioterapia a base di cisplatino in concomitanza con la radioterapia ha dimostrato il migliore controllo locoregionale e la migliore sopravvivenza globale in studi clinici prospettici e meta-analisi, rispetto alla radioterapia come unica terapia. Questi studi hanno dimostrato un beneficio sulla sopravvivenza a 5 anni di circa il 6,5%^(16,17). Di conseguenza, la chemio-radioterapia con il cisplatino è diventata una opzione standard per gli HNSCC non candidabili ad intervento chirurgico perché localmente avanzati. Tuttavia, l'aggiunta di citotossici alla radioterapia è associata a un aumento dell'incidenza di eventi avversi, incluse le mucositi (infiammazione delle mucose), la dermatite (infiammazione della cute), la tossicità cutanea e la necessità di una alimentazione enterale⁽¹⁶⁾.

Il Cetuximab (Erbitux) è un anticorpo monoclonale che inibisce il recettore per l'epidermal growth factor (EGFR) e viene utilizzato per il trattamento di pazienti con HNSCC localmente avanzato. Erbitux ha dimostrato di migliorare controllo locoregionale e la sopravvivenza, quando aggiunto a radioterapia in pazienti con tumori del cavo orofaringeo, laringe e ipofaringee in un studio di fase III randomizzato⁽¹⁸⁾. Sulla base di questi risultati, Erbitux è stato approvato per essere utilizzato per questa indicazione. Erbitux ha un profilo di tossicità più favorevole della chemioterapia citotossica. Gli effetti avversi clinicamente rilevanti indotti dall'Erbitux comprendono eruzione cutanea, ipomagnesiemia (bassi livelli di magnesio nel sangue), reazione di ipersensibilità di grado 3-5 (di circa il 3% dei pazienti), e un piccolo aumento dell'incidenza di mucosite indotta da radioterapia. La tossicità ematologica non si osserva generalmente con Erbitux/radioterapia. La radioterapia con Erbitux concomitante non è stata direttamente messa a confronto con cisplatino e radioterapia concomitante in grandi studi randomizzati.

Sono in corso studi per valutare il ruolo di Erbitux nel post-operatorio.

Per i pazienti con malattia ricorrente/metastatica, la pietra miliare della terapia è la terapia sistemica con agenti singoli (cisplatino, tassani, 5-fluorouracile o methotrexate), o con la combinazione di un farmaco a base di platino ed altri agenti chemioterapici, per ridurre il dolore. Erbitux ha attività come singolo agente, e ha anche dimostrato di migliorare la sopravvivenza, quando aggiunto alla prima linea platino/ 5-fluorouracile in uno studio di fase III randomizzato⁽¹⁹⁾.

La chemioterapia in pazienti con AF

L'uso della chemioterapia, in particolare degli agenti che danneggiano il DNA nei pazienti con AF è impegnativo, soprattutto per quanto concerne la insufficienza del midollo osseo e l'aumentato rischio di danno al tessuto normale. Il problema è ulteriormente complicato dalla mancanza di studi prospettici, o anche di studi retrospettivi che valutino la sicurezza e l'efficacia degli agenti citotossici in questa popolazione di pazienti.

Tabella 1 - Chemioterapia citotossica in pazienti con Anemia di Fanconi

Tipo di tumore	N	Chemioterapia	Cicli	Risultati
SCC tonsilla ⁽³³⁾	1 [¶]	Cisplatino (40 mg/m ²)	X1	Mielotossicità fatale
SCC ipofaringe ⁽³⁴⁾	1 [¶]	Cisplatino (100 mg/m ²)	X1	Mielotossicità fatale
SCC esofago ⁽³⁵⁾	1 [‡]	Cisplatino (33 mg/m ²) 5-FU (1.000 mg/m ²)	X1	Diarrea e mielotossicità Risposta parziale che ha permesso la chirurgia
SCC lingua ⁽³⁶⁾	1 [‡]	Cisplatino (8 mg) 5-FU (60 mg)	X1	Grave tossicità Nessuna risposta
SCC polmone ⁽³⁷⁾	1 [‡]	Carboplatino (AUC 3 giorno 1) Gemcitabina (1.250 mg/m ² , g1,8)	X2	Polmonite Risposta parziale che ha permesso la chirurgia
SCC testa e collo ⁽¹⁰⁾	3 (2 [¶] + 1 [‡])	N/A	N/A	Tutti deceduti per malattia
CC vulva ⁽³⁸⁾	1 [¶]	Cisplatino (40 mg/m ²)	X1	Sepsi fungina fatale

Il trattamento chemioterapico è stato somministrato come singola modalità (‡) o in concomitanza con la radio-terapia (¶). Abbreviazioni: AUC, area sotto la curva; N, numero di pazienti trattati con chemioterapia, N/A, non disponibile; SCC, carcinomi a cellule squamose.

La Tabella 1 riassume l'esperienza pubblicata sull'uso della chemioterapia citotossica nei pazienti con AF per il trattamento di più tipi di tumore (la maggior parte dei quali sono HNSCC). Nonostante gli eventuali bias delle pubblicazioni, i dati limitati dimostrano che dosi e schedule di chemioterapia standard non sembrano fattibili nei pazienti con AF. Inoltre, la chemioterapia citotossica a dosi standard o a basse dosi è associata a gravi, e in molti casi fatali, casi di tossicità e i risultati del trattamento sono scarsi. Kutler *et al.* hanno recentemente aggiornato una delle più grandi serie retrospettive di HNSCC in pazienti con FA che sia mai stata segnalato. Dei 25 pazienti inclusi in questo studio, 3 sono stati trattati con chemioradioterapia (cisplatino e carboplatino) a un certo punto durante il corso della malattia; tutti e 3 i pazienti sottoposte a chemioterapia citotossica hanno sviluppato complicanze gravi, tra cui citopenia e gravi mucositi⁽²⁰⁾. Inoltre, 2 pazienti sono stati sottoposti a terapia con Erbitux dopo lo sviluppo di una recidiva del tumore primitivo non resecabile; hanno ben tollerato Erbitux, ma sono morti per malattia ricorrente. L'uso di agenti biologici nei pazienti con AF è un'alternativa interessante alla chemioterapia citotossica, considerato il profilo di tossicità più favorevole.

Tuttavia, Erbitux (il solo agente riconosciuto per HNSCC) è stato utilizzato solo in modo aneddotico in pazienti con FA. Un case report recente descrive l'uso simultaneo di Erbitux e radioterapia, per la gestione di una recidiva di carcinoma a cellule squamose della lingua. Il paziente è stato in grado di completare la somministrazione di 8 delle 10 dosi di agente biologico previste; tuttavia, la dose dovrebbe essere stata ridotta a 200 mg/m²/settimana dopo che il paziente ha svil-

luppato neutropenia (una tossicità non si vede nei pazienti non-AF) dopo la dose di carico iniziale di 400 mg/m². Il paziente ha sviluppato anche dermatite grado 3 (dopo 50 Gy di radioterapia), mucosite (dopo 45 Gy di radiazioni terapia), e colestasi, ma tutte le complicanze sono state clinicamente gestibili. Purtroppo, il paziente ha sviluppato una rapida recidiva di HNSCC al termine del trattamento ed è morto per la malattia⁽²¹⁾. Presi insieme, i dati indicano un significativo rischio di complicanze nei pazienti con AF dopo l'uso di agenti citotossici da soli o in combinazione con radioterapia.

La chemioterapia citotossica serve solo come un'aggiunta alla pietra miliare di trattamento (chirurgia adeguata e/o radioterapia), nei pazienti senza AF che hanno malattia localmente avanzata. In pazienti con AF, la massima probabilità di sopravvivenza a lungo termine libera da malattia è ottenuta con un adeguato intervento chirurgico (e/o forse con la radioterapia, come discusso altrove in questo capitolo).

A causa dell'elevata incidenza di complicanze legate agli agenti citotossici in pazienti con AF, i rischi di integrazione della chemioterapia citotossica al regime di trattamento sono superiori ai potenziali benefici nella maggior parte delle situazioni. Pertanto, l'uso degli agenti citotossici nei pazienti con AF con neoplasie maligne della testa e del collo localmente avanzate o metastatiche ricorrenti è fortemente scoraggiato.

Per casi selezionati in cui la chemioterapia e/o la terapia biologica sono da prendere in considerazione, si raccomanda che il paziente per il trattamento venga affidato a centri con vasta esperienza di gestione dei tumori della testa e del collo e dell'AF.

Riabilitazione e modifica dello stile di vita

I trattamenti degli HNSCC possono essere debilitanti. La riabilitazione dovrebbe essere indicata come necessaria, per ottimizzare la funzione psicologica, del paziente ed i risultati professionali. Le complicanze negative della chirurgia per la rimozione del tumore sul linguaggio e la deglutizione richiedono l'intervento di specialisti di fisiatra (ad es., esercizi del collo e della spalla esercizi, terapia del discorso e deglutizione, ecc.). In aggiunta, la paralisi delle corde vocali e la stenosi o ostruzione della faringe richiedono un ulteriore intervento. Il restauro cosmetico del viso è fondamentale per la riabilitazione psicologica. Dopo la radioterapia, i pazienti possono richiedere management della xerostomia (bocca secca), cura dei denti, e la prevenzione delle complicanze correlate alla fibrosi come trisma (ridotta apertura della bocca dovuta a spasmo dei muscoli della mandibola). I pazienti devono essere sottoposti a cure a lungo termine in particolare rispetto alla gestione dentale.

Il monitoraggio della dentizione dovrebbe essere mantenuto e misure di prevenzione per la carie dentaria avviate, con l'uso di trattamenti al fluoro in tutti i pazienti. Dopo la chemioterapia, i pazienti possono richiedere esami per il controllo della funzione renale, dell'udito e dei danni ai nervi periferici.

Conclusioni

I pazienti con AF hanno un aumentato rischio di sviluppo di tumori aggressivi di testa e collo, specialmente del cavo orale. Fino a quando nuovi agenti terapeutici e misure preventive saranno disponibili, una rigorosa astinenza da tabacco e alcool, la prevenzione del fumo passivo, il mantenimento dell'igiene orale ed uno screening aggressivo di routine sono le metodiche più immediate e sicure per ridurre lo sviluppo e la morbilità del cancro della testa e del collo nei pazienti con FA.

Esami frequenti della testa e del collo, incluso cavo orale e la valutazione con il laringoscopio a fibre ottiche flessibile, sono importanti misure di vigilanza. La resezione chirurgica rimane il trattamento principale per i pazienti con AF, poiché la radioterapia e la chemioterapia sono mal tollerate. Se radioterapia e chemioterapia devono essere utilizzate per i tumori avanzati bisogna farlo con cautela e da parte di medici che hanno esperienza per individuare, prevenire e trattare le complicazioni associate.

Commissione del Capitolo

David Kutler, MD, Bhuvanesh Singh, MD, PhD * ; William William, MD

* Presidente della Commissione

Bibliografia

1. Ries, LAG, *et al.* (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/ Based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER Web site in 2008.
2. Maier H, Sennewald E, Heller GFW, Weidauer H (1994): Chronic alcohol consumption—the key risk factor for pharyngeal cancer. *Arch Otol Head Neck Surg*, 110 (2): 168-173.
3. Blot WJ, *et al.* (1988): Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*, 48 (11): 3282-3287.
4. Sanghvi LD, Rao DN, Joshi S (1989): Epidemiology of head and neck cancers. *Sem Surg Oncol*, 5 (5): 305-309.
5. Hording U, Daugaard S, Bock JE (1992): Human papillomavirus, Epstein-Barr-virus, and cervical-carcinoma in Greenland. *Int J Gyn Cancer*, 2 (6): 314-317.
6. Alter BP, Greene MH, Velazquez I, Rosenberg PS (2003): Cancer in Fanconi anemia. *Blood*, 101 (5): 2072-2073.
7. Kutler DI, *et al.* (2003): High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otol Head Neck Surg*, 129 (1): 106-112.
8. Alter BP (2003): Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*, 97 (2): 425-440.
9. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003): Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*, 101 (3): 822-826.
10. Kutler DI, *et al.* (2003): High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otol Head Neck Surg*, 129 (1): 106-112.
11. Morris LG, *et al.* (2011): Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus- associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*, 29 (6): 739-746. PMID: 21189382.

12. Mawardi H, *et al.* (2011): Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transpl*, 46 (6): 884-891.
13. Bernier J, *et al.* (2004): Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 350: 1945-1952.
14. Cooper JS, *et al.* (2004): Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 350: 1937-1944.
15. Bernier J, *et al.* (2005): Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*, 27: 843-850.
16. Denis F, *et al.* (2004): Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*, 22: 69-76.
17. Pignon JP, *et al.* (2009): Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiat Oncol*, 92: 4-14.
18. Bonner JA, *et al.* (2006): Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 354: 567-578.
19. Vermorken JB, *et al.* (2008): Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 359: 1116-1127.
20. Kutler DI, *et al.* (2003): High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otol Head Neck Surg*, 129: 106-112.
21. Wong WM, *et al.* (2012): Squamous cell carcinoma of the oral tongue in a patient with Fanconi anemia treated with radiotherapy and concurrent cetuximab: A case report and review of the literature. *Head Neck*, 35 (10): E292-298.
22. Shah, JP, Patel SG, Singh B (2012): Head and neck surgery and oncology, 4th Edition. Edinburgh: Mosby.
23. Harrison L, Sessions RB, Keis MS (2013): Head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
24. Guardiola P, *et al.* (2004): Acute Graft-versus-Host Disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood*, 103 (1): 73-77.
25. Kutler DI, *et al.* (2011): Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *Oral Dis*, 17 (6): 572-576. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01803.x.
26. de Araujo MR1, *et al.* (2011): High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi anemia patients. *Oral Dis*, 17 (6): 572-576. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01803.x.
27. van Zeeburg HJ, *et al.* (2008): Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst*, 100 (22): 1649-1653. doi: 10.1093/jnci/djn366.
28. Alter BP, Giri N, Savage SA, Quint WG, de Koning MN, Schiffman M (2013): Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus. *Int J Cancer*, 133 (6): 1513-1515. doi: 10.1002/ijc.28157.
29. Park JW, *et al.* (2010): Deficiencies in the Fanconi anemia DNA damage response pathway increase sensitivity to HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res*, 70 (23): 9959-9968. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1291.
30. Hoskins EE, *et al.* (2009): Fanconi anemia deficiency stimulates HPV-associated hyperplastic growth in organotypic epithelial raft culture. *Oncogene*, 28 (5): 674-685. doi: 10.1038/onc.2008.416.

31. de Araujo MR, *et al.* (2011): High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi anemia patients. *Oral Dis*, 17 (6): 572-6. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01803.x.
 32. Sessions RB, Keis MS (2013): Head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
 33. Spanier G, Pohl F, Giese T, *et al.* (2012): Fatal course of tonsillar squamous cell carcinoma associated with Fanconi anaemia: a mini review. *J Craniomaxillofac Surg*, 40: 510-5.
 34. Tan IB, Cutcutache I, Zang ZJ, *et al.* (2011): Fanconi's anemia in adulthood: chemoradiation-induced bone marrow failure and a novel FANCA mutation identified by targeted deep sequencing. *J Clin Oncol*, 29: e591-4.
 35. Hosoya Y, Lefor A, Hirashima Y, *et al.* (2010): Successful treatment of esophageal squamous cell carcinoma in a patient with Fanconi anemia. *Jpn J Clin Oncol*, 40: 805-10.
 36. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, *et al.* (2008): Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 113: 3315-22.
 37. Dudek AZ, Chereddy S, Nguyen S, *et al.* (2008): Neoadjuvant chemotherapy with reduced-dose carboplatin and gemcitabine for non- small cell lung cancer in a patient with Fanconi anemia. *J Thorac Oncol*, 3: 447-50.
 38. Carvalho JP, Dias ML, Carvalho FM, *et al.* (2002): Squamous cell vulvar carcinoma associated with Fanconi's anemia: a case report. *Int J Gynecol Cancer*, 12: 220.
- .

Tumori solidi non della regione testa-collo nei pazienti con Anemia di Fanconi

CAPITOLO

15

Introduzione

Il cancro è una delle principali preoccupazioni per i pazienti con AF. In questo capitolo si descrivono i tipi più comuni di tumori solidi non della testa e del collo nei pazienti con AF, l'incidenza e il rischio di sviluppo di questi tumori e l'influenza dell'età e della predisposizione genetica sulla diagnosi di cancro. In particolare, i tipi di cancro e i rischi sono stati determinati in riferimento a casi clinici e serie di casi riportati in letteratura dal 1927 fino al 2012 (Figura 1A), e dai follow-up di quattro coorti negli Stati Uniti, in Germania e Israele, pubblicato dal 2003 al 2010 (Figura 1B) ⁽¹⁻⁵⁾.

Questo capitolo si concentra sui tumori solidi, e confronta i numeri, l'età ed il rapporto fra rischio osservato e atteso (corretto per età, sesso, e coorti di nascita, confrontati con i dati da SEER) ⁽⁶⁾ dei tumori solidi più "comuni" e quelli considerati "rari", al fine di fornire una prospettiva globale.

Tipi di tumori solidi

Secondo i dati dei casi clinici pubblicati, i più comuni tipi di tumori solidi che si verificano in pazienti con AF sono i carcinomi a cellule squamose della testa e del collo, così come i tumori ginecologici (principalmente tumori vulvare e del collo dell'utero). Questi sono discussi nei capitoli 14 e 6, rispettivamente. Qui di seguito sono elencati i tipi di tumori solidi che si verificano meno frequentemente rispetto ai cancri della testa e del collo e a quelli ginecologici nei pazienti con AF:

- Carcinoma epatico (a volte chiamato "carcinoma epatocellulare").
- Adenomi epatici (tumori considerati benigni, ma non sempre chiaramente diagnosticati fino a quando non si effettua una biopsia).
- Tumori cerebrali.
- Tumori del rene (spesso di tipo noto come tumore di Wilms).
- Tumori dell'esofago.
- Neuroblastomi (tumori che si sviluppano dal tessuto nervoso).
- Tumori della mammella.

Un numero limitato di altri tipi di tumori solidi sono stati riportati solo da 2 a 4 pazienti con AF:

- Tumori del polmone.
- Tumori dello stomaco.

- Linfomi (tumori che provengono da i linfonodi).
- Dermatofibromi (tumori benigni che si formano sulla cute).
- Osteosarcomi (tumori che si formano nelle ossa).
- Retinoblastomi (tumori che si formano nella retina dell'occhio).
- Cancro della vescica.
- Epatoblastomi (tumori che si formano nel fegato).
- Cancro al colon.

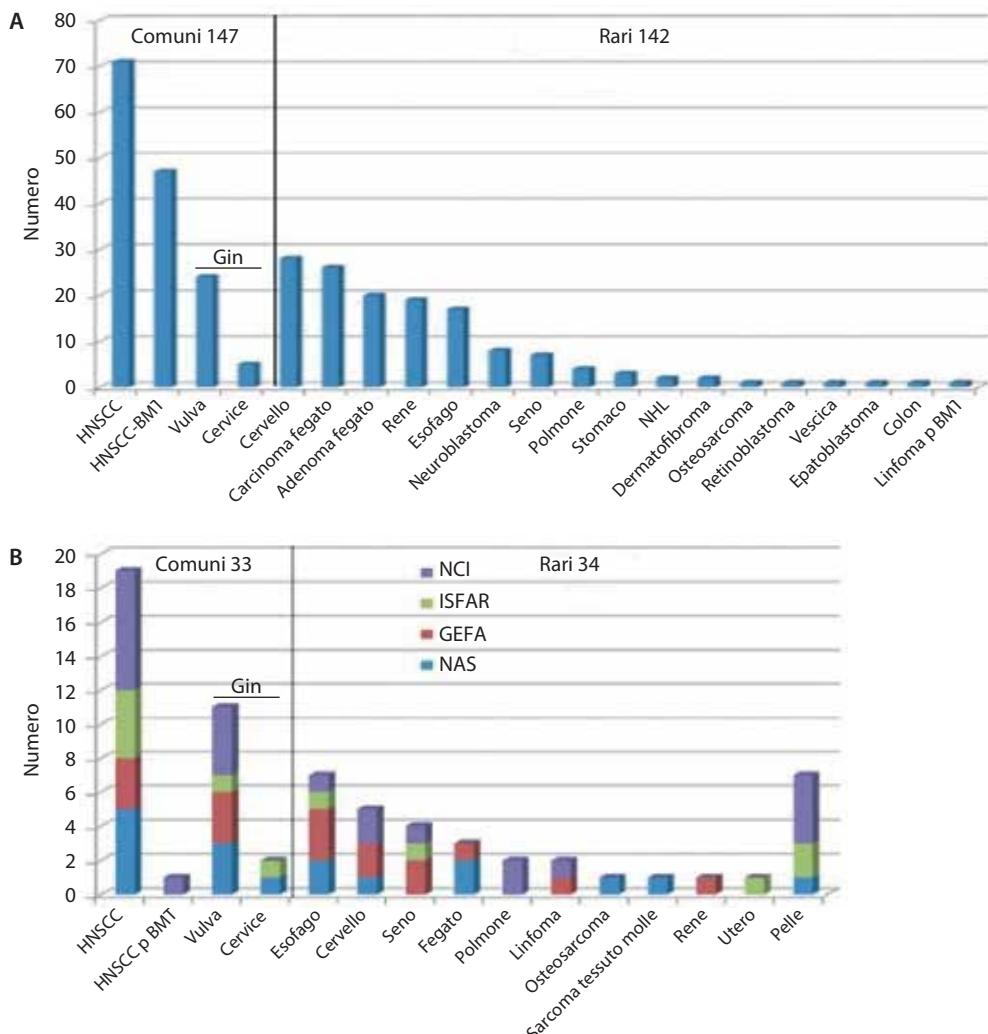


Figura 1 - Numero di tumori solidi in pazienti con AF. (A) 289 tumori solidi riportati in letteratura in 2.250 case reports e case series, dal 1927 al 2012. Di questi 147 sono “comuni” e 142 “rari”. Adattato da Shimamura e Alter⁽¹⁾. (B) 67 tumori solidi riportati in 459 pazienti in 4 studi di coordinate condotti dal National Cancer Institute (NCI), dall’Israeli Fanconi Anemia Registry (ISFAR), dal German Fanconi Anemia Registry (GEFA), e dal North American Survey (NAS)⁽²⁻⁵⁾.

Alcuni pazienti con AF possono sviluppare molteplici tumori. Dei 2.250 pazienti descritti in letteratura, 31 pazienti avevano 2 o 3 diversi tipi di tumori solidi e 22 pazienti avevano 1 o più tumori solidi in aggiunta alla leucemia mieloide acuta (LMA) ⁽¹⁾.

Incidenza e rischio di tumori solidi

Circa 1 su 10 pazienti con AF nei casi riportati in letteratura e negli studi di coorte aveva un tumore solido. Tuttavia, questa statistica non tiene conto dell'età. Dati combinati provenienti dai quattro studi di coorte di pazienti con AF indicano che un tumore solido di qualsiasi tipo ha esito sfavorevole se associato all'AF: si stima che circa 1 su 4 pazienti con AF svilupperà un tumore solido all'età di 45 anni ⁽²⁻⁵⁾ e il rischio teorico in pazienti con normale funzione del midollo osseo è di circa 3 su ogni 4 pazienti, poiché questi pazienti vivranno abbastanza a lungo per sviluppare un cancro ⁽²⁾. Pertanto, i tumori solidi possono essere sempre più diagnosticati in pazienti con AF perché più pazienti sopravvivono col trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) e perché forme più lievi di AF, come quelle dei pazienti con mosaicismo genetico (pazienti in cui una cellula staminale midollare è andata incontro a un evento genetico che ha portato alla correzione di uno dei geni mutati), sono diagnosticate più frequentemente ^(5,9).

I più frequenti tumori solidi nei pazienti con AF sembrano essere i carcinomi a cellule squamose della testa e del collo e i tumori ginecologici. Tuttavia, il rischio relativo di sviluppare diversi tipi di tumori rari è molto elevato. Pertanto, i pazienti con AF dovrebbero essere strettamente monitorati per lo sviluppo di qualsiasi tumore solido.

I rapporti standardizzati di incidenza (SIRS) basati sull'incidenza dei tumori osservati in studi di coorte di pazienti con AF e quelli previsti per la popolazione in generale ⁽⁶⁾ (dopo la correzione per sesso ed età) rivelano che i tumori "rari" dell'esofago e del fegato si manifestano con più alto rischio nella popolazione AF. Questi tumori, così come quelli al cervello e al seno, sono estremamente poco frequenti nella popolazione non AF, e hanno quindi un elevato SIR (Figura 2).

Età alla diagnosi di cancro

La maggior parte dei tumori solidi che sono stati segnalati in pazienti con AF si sono verificati quando il paziente aveva 20 anni di età o più, sebbene i tumori del fegato sono stati riportati in pazienti adolescenti con AF e forse sono connessi all'uso degli androgeni per il trattamento l'insufficienza del midollo osseo. Inoltre, i neuroblastomi e i tumori del cervello e dei reni sono stati riportati in bambini di età inferiore ai 10 anni, e sono stati trovati principalmente nei pazienti portatori di mutazioni in entrambe le copie del gene *FANCD1/BRCA2* ⁽⁷⁾.

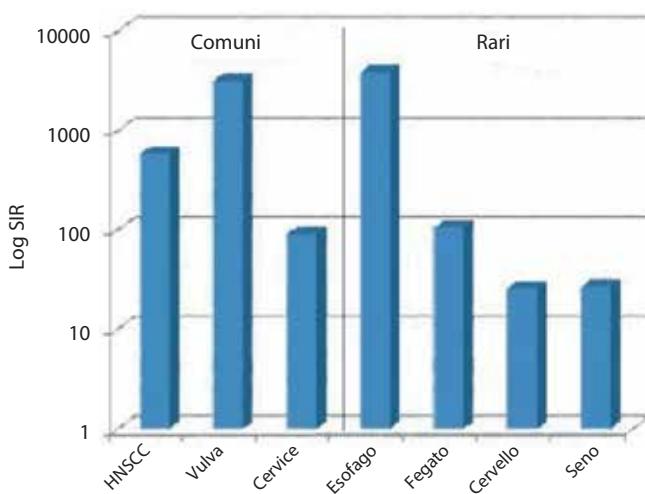
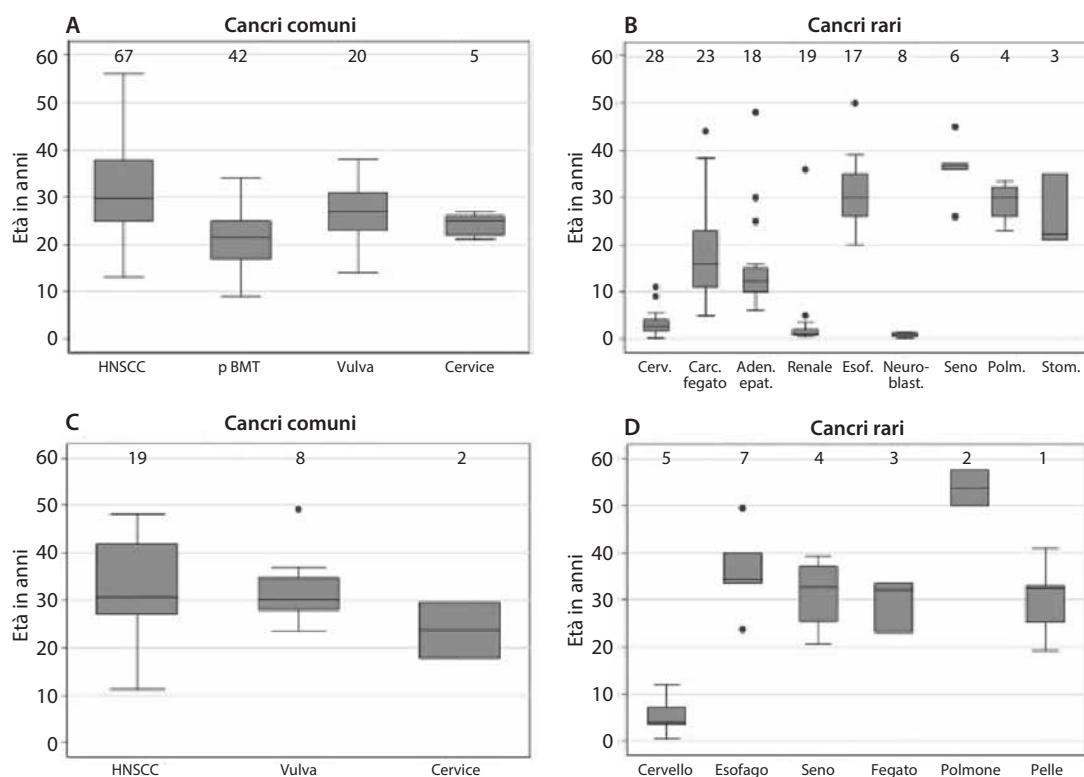


Figura 2 - Rapporto fra tumori osservati e attesi in pazienti AF. Il rapporto standardizzato di incidenza (SIR) confronta il numero di casi osservati con quelli attesi dalle statistiche sui tumori dell'US National Cancer (chiamato SEER, per Surveillance, Epidemiology, and End Results), dopo correzione per età, sesso e coorte di nascita. I dati SIR i sono riportati su una scala logaritmica, perché i valori sono compresi nell'intervallo da 10 a più di 1000.

I tumori dell'esofago, della mammella, del polmone e dello stomaco sono stati riportati in pazienti con AF a partire dai 20 anni di età (Figura 3A-B). *Case series* e *case reports* suggeriscono che i pazienti con AF che hanno subito HSCT tendono a sviluppare carcinomi a cellule squamose della testa e del collo a partire dal periodo dell'adolescenza, mentre i pazienti che non sono stati sottoposti a trapianto tendono a sviluppare carcinoma a cellule squamose della testa e del collo a partire dai circa 20 anni. In circa il 35% dei casi di cancro nei pazienti con AF, la diagnosi di tumori solidi o LMA ha preceduto la diagnosi di AF; pertanto, il medico può a volte non riuscire a riconoscere i pazienti con AF misconosciuta che hanno il tumore come prima manifestazione^(8,9).

Come mostrato nella Figura 1B, i tipi di cancri riportati in studi di coorte di pazienti con FA sono molto simili a quelli riportati in letteratura nelle *case series* e nei casi clinici. I tumori più comuni sono i carcinomi a cellule squamose della testa e del collo e i tumori ginecologici seguiti da tumori dell'esofago, del cervello, del seno, e del fegato. In aggiunta, studi di coorte hanno rivelato che i tumori cerebrali si sono verificati principalmente in pazienti con mutazioni nel gene *FANCI/BRCA2*. Dei 459 pazienti che partecipano agli studi di coorte, 15 avevano più tumori. Di questi 15 pazienti, 12 avevano 2 o 3 tumori solidi e 3 pazienti hanno avuto un tumore solido e LMA. L'età alla diagnosi di cancro è risultata simile anche nelle *case series*, nei casi clinici e negli studi di coorte. La maggior parte dei tumori solidi comuni e rari si sono verificati nell'età tra i 20 e 40 anni, i tumori al cervello si sono verificati all'età di 10 anni, ed il cancro del polmone si è verificato dopo 40 anni (Figura 3C-D).



I numeri sopra i box indicano quanti casi sono rappresentati in ogni riquadro. La linea nel box è la mediana, le estremità delle linee sono i valori minimi e massimi. La parte inferiore e superiore dei box segnano il primo e il terzo quartile e i punti sopra le linee sono i valori statistici anomali.

Figura 3 - Età della diagnosi di cancro in pazienti con AF. (A-B) Case series e casi clinici riportati in letteratura. (C-D) Studi di coorte.

Geni e cancro

Studi recenti suggeriscono che i pazienti con AF che hanno mutazioni in entrambe le copie del gene *FANCD1/BRCA2* hanno patterns altamente prevedibili di sviluppo di tumore^(7,10). Di 27 pazienti con mutazioni in questo gene, 2 non hanno avuto il cancro, 19 avevano 1 cancro, 3 avevano 2 tumori e 3 avevano 3 tumori. Sono riportati un totale di 34 Tumori: 12 tumori cerebrali, 10 LMA (leucemia mieloide acuta), 7 Wilms, 4 LLA (leucemia linfoblastica acuta) e 1 neuroblastoma (Tabella 1). Cinque dei 6 pazienti con almeno una copia di una mutazione nota come variante IVS7 (sia + 2T > G sia + 1G > A) ha sviluppato LMA, considerando che solo 5 dei 21 pazienti con altre mutazioni ha sviluppato LMA. I tumori cerebrali sono stati riscontrati in 3/3 pazienti con la mutazione 6174delT, 4/4 pazienti con la mutazione 886delGT, nonché 1 paziente con entrambe le mutazioni. 2/19 pazienti con altre mutazioni hanno sviluppato tumori al cervello. Una mutazione specifica non è stata chiaramente identificata per i 7 pazienti con tumori di Wilms.

Tabella 1 - Numero di tumori nei pazienti con mutazioni di entrambi i geni FANCD1/ BRCA2 *

	Cervello	Leucemia mieloide acuta	Leucemia linfoblastica acuta	Wilms	Neuroblastoma
Totale	12	10	4	7	1
Come 1° tumore	8	8	3	6	0
Come 2° tumore	3	2	0	0	1
Come 3° tumore	1	0	1	1	0
Età mediana in anni alla diagnosi di tumore (range)	3,3 (1,3 - 9)	2 (0,9 - 6,3)	5,1 (4,9 - 10)	1 (0,5 - 6,6)	1,1

* Adattato da Alter et al. (7).

Le sfide del futuro

Sebbene la prognosi per le persone con AF è migliorata, rimangono ancora numerose sfide. La ricerca in futuro dovrebbe sforzarsi di migliorare le strategie di screening e prevenzione dei tumori, in particolare per i tumori per i quali i pazienti con AF sono più vulnerabili.

L'evitare l'utilizzo del tabacco e dell'alcool, abbinato con una buona igiene orale, può contribuire a mitigare alcuni effetti cancerogeni ambientali, ma queste strategie da sole non sono sufficienti a prevenire i tumori in pazienti con AF.

I vaccini contro il papillomavirus umano (HPV) che sono attualmente disponibili sono profilattici piuttosto che terapeutici, e mentre essi possono aiutare a prevenire nuovi casi di carcinomi a cellule squamose ginecologici, questi vaccini non possono ridurre l'incidenza del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo e, in particolare quelli della cavità orale⁽¹¹⁾.

Sia i metodi di screening che le strategie rivolte a correggere la difettosa riparazione del DNA nei pazienti con AF possono contribuire a migliorare il trattamento e la prevenzione del cancro in questi pazienti, ma restano aperte le problematiche della ricerca. Poiché il numero di pazienti con genotipi e mutazioni definite aumenta, il valore prognostico delle associazioni gene-neoplasia migliorerà, il che potrebbe portare a strategie di screening mirate e precoci e interventi diretti.

Nota dell'Editore: Le linee guida di screening per tumori organo specifici sono discussi nei capitoli precedenti, compreso il capitolo 14 (carcinoma a cellule squamose della testa e del collo) e il capitolo 6 (ginecologica tumori). Inoltre, il capitolo 20 fornisce un elenco completo di tutte le raccomandazioni per le persone con l'AF.

Commissione del Capitolo

Blanche PAG. Modificare, MD, MPH, FAPA *, e Philip S. Rosenberg, PhD

* Presidente della Commissione

Bibliografia

1. Shimamura A, Alter BP (2010): Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*, 24: 101-122.
2. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003): Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*, 101: 822-826.
3. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W (2007): Cancer risks in Fanconi anemia: experience of the German Fanconi Anemia (GEFA) registry. *Haematol*, 93: 511-517.
4. Tamary H, et al. (2010): Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry. *Haematol*, 95: 1300-1307.
5. Alter BP, et al. (2010): Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol*, 150:179-188
6. Ries L, et al. (2008): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Available: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005.
7. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC (2007): Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2. *J Med Genet*, 44: 1-9.
8. Alter BP (2003): Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*, 97: 425-440.
9. Alter BP, Joenje H, Oostra AB, Pals G (2005), Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131: 635-639.
10. Alter BP (2006): The association between FANCD1/BRCA2 mutations and leukemia. *Br J Haematol*, 133: 446-448.
11. Alter BP, et al. (2013): Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus. *Int J Cancer*, 133: 1513-1515.

Il paziente adulto con AF

Introduzione

► È bene sapere

I ricercatori sull'Anemia di Fanconi nei vari paesi del mondo, hanno messo a punto dei programmi volti a raccogliere informazioni riguardanti gli individui affetti da AF. Tali informazioni sono d'aiuto per gli stessi ricercatori per saperne di più riguardo diagnosi, storia naturale, prognosi, trattamento e tassi di sviluppo di neoplasia.

Il registro internazionale dell'Anemia di Fanconi (IFAR), il North American Survey (NAS) ed il German Fanconi Anemia Registry (GEFA) rientrano in questi programmi.

Grazie a diversi fattori, inclusa la maggiore capacità di riconoscimento dei diversi aspetti della malattia, la maggior conoscenza scientifica dell'AF, i migliori risultati nei trapianti, i miglioramenti nelle cure di supporto e la diagnosi precoce, ad oggi circa l'80% dei pazienti con AF sopravvivono oltre i 18 anni di età⁽¹⁾. La sopravvivenza media di tutti i pazienti affetti da AF è ad oggi superiore ai 30 anni (nel 2010 si stimava essere intorno ai 33 anni)⁽²⁾, anche se pazienti con mutazioni in FANCD1/BRCA2 hanno una sopravvivenza media inferiore. Il risultato è che gli adulti (>18 anni) rappresentano una porzione crescente di tale popolazione. L'AF non è più una patologia solo pediatrica e la diagnosi e il trattamento non sono più ad appannaggio esclusivo del pediatra.

Le principali direttive gestionali riguardo l'AF nella popolazione adulta sono state discusse e descritte in un database dell'IFAR, del NAS e del GEFA^(3, 4, 5, 6). Comunque la sottopopolazione adulta non è stata studiata come un gruppo a se stante negli studi prospettici pubblicati sin d'ora. Ciononostante, alcune problematiche di salute maggiori sono proprie di tale sottopopolazione di pazienti e si sta cominciando a riconoscerle e valutarle.

Questo capitolo introdurrà i tre sottogruppi generali di pazienti adulti con AF e descriverà i seguenti punti riguardanti la popolazione adulta:

- Tumori solidi.
- Trapianto di midollo osseo.
- Ginecologia e fertilità.
- Transizione della cura dal paziente pediatrico all'adulto.
- Aspetti psicosociali.

In aggiunta, alla fine del capitolo è possibile trovare una lista di risorse utili per adulti affetti da AF.

Sottogruppo di pazienti adulti con AF

Esistono tre sottogruppi di pazienti adulti affetti da AF. Tali sottogruppi hanno alcuni aspetti in comune ed altri divergenti e spesso richiedono differenti strategie per il management ed il follow-up.

Gruppo 1. Pazienti adulti la cui diagnosi è stata effettuata in età pediatrica e che non sono stati sottoposti a trapianto

► È bene sapere

Il sovraccarico di ferro è una condizione che si verifica quando una quantità eccessiva di ferro si accumula nei tessuti e negli organi di un soggetto. Tale eccesso di ferro può essere eliminato mediante un processo noto come chelazione.

Nei **pazienti post-trapianto** anche la flebotomia può essere utilizzata per il trattamento dell'accumulo di ferro.

Tale popolazione sta diventando sempre più piccola grazie ai maggiori successi del trapianto di midollo osseo. Sebbene solo una piccola parte di questi pazienti non hanno sviluppato un'insufficienza midollare o una neoplasia ematologica – e non le svilupperanno durante la vita – per tutti devono essere previste valutazioni ematologiche seriate.

I pazienti del gruppo I che sviluppano un'insufficienza midollare da adulti possono necessitare di trattamenti e trasfusioni, associate a valutazioni frequenti per il rischio di sviluppo di neoplasie ematologiche. Possono essere inoltre a rischio di sovraccarico di ferro e richiedere terapie chelanti o, possono essere in terapia chelante cronica e richiedere un corretto management degli effetti collaterali della terapia chelante stessa. Grazie ai recenti progressi fatti nell'ambito dei trapianti, quest'ultimo rappresenta un'opzione importante per questi pazienti adulti. I pazienti stessi e i medici devono poter parlare continuamente della potenziale necessità di ricorrere al trapianto nel futuro; tali conversazioni devono informare riguardo i risultati più recenti sui trapianti e avvalersi dell'aggiornamento continuo. Tutti i pazienti adulti, inclusi quelli appartenenti al gruppo I, sono ad alto rischio di sviluppo di tumori solidi e richiedono una sorveglianza aggressiva da parte dell'otorinolaringoiatra e dal ginecologo. Il medico dovrebbe enfatizzare la necessità per i pazienti di essere edotti circa tale rischio.

Gruppo 2. Pazienti adulti con AF con diagnosi in età pediatrica, sottoposti a trapianto midollare

Questa popolazione è in aumento in conseguenza dell'aumentato numero di successi nel trapianto stesso. Le maggiori problematiche per tale popolazione

riguardano il follow-up ed il trattamento delle complicanze a breve e lungo termine del trapianto, come il trattamento della graft-versus-host-disease (GvHD) cronica. Questi pazienti devono affrontare un rischio relativamente piccolo di recidiva ematologica per cui richiedono continue valutazioni ematologiche; richiedono inoltre una sorveglianza aggressiva per il rischio di sviluppo di tumori solidi e, infatti, possono sviluppare tali neoplasie in età più giovane rispetto a pazienti non trapiantati⁽⁷⁾. In particolare pazienti con GvHD cronica della mucosa orale sono ad alto rischio di sviluppo di tumori della testa e del collo.

Gruppo 3. Pazienti adulti affetti da AF con diagnosi in età adulta

► È bene sapere

La **citogenetica** è lo studio dei cromosomi – unità strutturali in cui il DNA si organizza all'interno delle cellule, contenenti numerosi geni e altro materiale genetico.

Risultati citogenetici quali 1q+ (materiale genetico addizionale sul braccio lungo del cromosoma 1) descrivono la variazione nel contenuto normale di un cromosoma.

Quest'ultima è una popolazione piccola ma in crescita, dovuta all'aumentata capacità di riconoscimento delle diverse forme della malattia. Circa il 10% dei pazienti ha 16 anni o più al momento della diagnosi⁽⁸⁾. Occasionalmente la diagnosi di AF in un adulto può essere fatta durante lo screening dei membri della famiglia di un paziente affetto. Più comunemente la diagnosi di AF in un adulto è secondaria alla diagnosi di una neoplasia atipica o in seguito all'anormale risposta alla chemio o radioterapia. Uno studio ha dimostrato come in più del 20% dei pazienti con AF che sviluppano tumori solidi, la diagnosi di AF è fatta solo dopo la comparsa della neoplasia stessa⁽⁹⁾. In molti di questi pazienti viene posta diagnosi in età adulta e molto spesso essi presentano o non presentano anomalie fenotipiche minori o nessuna anomalia fenotipica e una normale conta cellulare ematica.

Il mosaicismo somatico ematopoietico è una condizione che si verifica quando uno o due alleli che portano la mutazione della malattia tornano normali. Altri tipi di cellule come le cellule della cute continuano ad avere entrambi gli alleli mutati.

Il mosaicismo può spiegare alcuni casi in cui la diagnosi di cancro precede quella di AF⁽⁹⁾.

I pazienti adulti devono essere studiati per AF se presentano una delle seguenti condizioni:

- Anemia aplastica o severa citopenia non rispondente alla terapia standard.
- Sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica associata con risultati citogenetici atipici come 1q+ o 3q+^(10, 11, 12).

- Tumori solidi sviluppati in fasce di età più giovani rispetto alla media, in pazienti privi di fattori di rischio predisponenti noti.
- Aplasia o recupero severamente ritardato della conta cellulare dopo chemioterapia⁽¹³⁾.
- Sensibilità atipica alla radioterapia^(14, 15).
- Ridotta fertilità o menopausa precoce.

Tumori solidi in pazienti adulti affetti da AF

I tumori solidi rappresentano il principale problema di salute che si trova ad affrontare il paziente adulto affetto da AF. In particolare, il carcinoma squamoso della testa e del collo, così come il cancro della cervice e della vulva nelle donne, si sviluppano con incidenze particolarmente alte e in età molto più giovane rispetto a quella attesa. Si stima che un terzo dei pazienti affetti da AF sviluppi un tumore solido entro i 48 aa, maggiormente nella seconda-terza decade di vita⁽⁵⁾. Queste neoplasie possono svilupparsi in età ancora più precoce in caso di pazienti trapiantati⁽⁷⁾. Il vaccino per l'HPV è profilattico ma non terapeutico ed è raccomandato dall'United States Centers for Disease Control and Prevention, per maschi e femmine di età compresa tra i 9 e 26 anni. Il vaccino dell'HPV aiuta a prevenire le infezioni da HPV nella cervice e nell'orofaringe, così come prevenire il cancro conseguente in queste stesse sedi. Gli adulti affetti da AF devono evitare il fumo di sigaretta e gli alcolici e mantenere una attenta igiene orale.

La sorveglianza è essenziale per questi pazienti. Essa dovrebbe includere:

- Esame clinico della regione testa-collo almeno ogni 6 mesi.
- PAP test annuale (per le donne).
- Visita ginecologica annuale (per le donne).
- Visita odontoiatrica ogni 6 mesi.
- Visita dermatologica annuale.
- Screening per cancro della mammella (RM e mammografia) a partire dai 25 anni (nelle donne); vedi capitolo 6.
- Gastroscopia (tale la raccomandazione è controversa perché può richiedere un'anestesia).

I pazienti dovrebbero essere continuamente educati circa il rischio potenziale di sviluppo di tumori solidi e dovrebbero essere studiati da oncologi specializzati in neoplasie della testa e del collo (vedi capitolo 14). Gli specialisti in AF dovrebbero essere a loro volta consultati nel momento in cui tali tumori vengono diagnosticati, giacché il trattamento può richiedere differenti modalità rispetto a quelle utilizzate nei pazienti non affetti da AF. Le informazioni circa il trattamento di tumori solidi in pazienti affetti da AF sono generalmente limitate a singoli case reports. La letteratura non presenta ad oggi studi prospettici al riguardo. Il più ampio studio retrospettivo di pazienti con AF e tumori testa collo (HNSCC) descrive solo 13 casi⁽¹⁶⁾. In generale solo neoplasie in stadio iniziale

risultano trattabili. Il trattamento di tumori in stadio avanzato è stato associato a tossicità severa e risultati scarsi. Si stanno studiando in pazienti con AF terapie biologiche per le neoplasie di testa-collo, come l'Erbitux, che sembrano mostrare una tossicità inferiore e un miglior controllo della malattia⁽¹⁷⁾.

Diverse mutazioni genetiche AF-relate (FANCD1/BRCA2, FANCJ, FANCN, FANCO, FANCP, e FANCQ) negli eterozigoti (portatori di AF) sono associate al cancro della mammella e dell'ovaio. Tali neoplasie sono state riportate in pazienti affetti da AF, ma non si conosce il rischio esatto di sviluppo in pazienti con ogni mutazione AF.

Trapianto di midollo in pazienti adulti con AF

In pazienti con AF il trapianto raggiunge i risultati migliori se effettuato nella prima decade di vita e comunque prima dello sviluppo di neoplasie mieloidi, tumori solidi o necessità di trasfusioni. Sempre più pazienti adulti si sottopongono al trapianto, il che è reso possibile dai passi avanti fatti, come la ridotta intensità dei regimi di citoriduzione e i metodi di deplezione delle cellule T per diminuire l'incidenza di GvHD. Ad oggi non ci sono trials pubblicati riguardo il trapianto nell'adulto, ma si cominciano ad avere comunque i primi dati al riguardo. Al Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), da aprile 2001 hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali 12 pazienti adulti con AF⁽¹⁸⁾. I pazienti sono di età comprese tra i 18 e i 36 anni (età media 24 anni). Sei pazienti su 12 (50%) sono liberi da malattia dopo il trapianto, 4 dei quali avevano una leucemia mieloide acuta al momento del trapianto. Due di questi 6 pazienti hanno sviluppato un secondo tumore tra i 5 e gli 8 anni dopo il trapianto. Sebbene questi dati preliminari riguardino un campione numerico piuttosto esiguo, i risultati sono promettenti e suggeriscono che il trapianto di midollo per adulti affetti da AF può rappresentare un'opzione terapeutica possibile.

Problematiche ginecologiche e di fertilità in pazienti adulti con AF

Valutazioni circa la fertilità e l'aspettativa di vita sono ovviamente differenti in pazienti adulti affetti da AF, soprattutto per quelli la cui diagnosi è stata effettuata in età adulta, rispetto a pazienti più giovani. Le donne adulte con AF sperimentano spesso una menopausa precoce, richiedono un management della gravidanza altamente rischioso ed hanno un aumentato rischio di neoplasie ginecologiche. Gli uomini adulti affetti da AF generalmente sono azoospermici, ovvero non producono adeguati livelli di sperma, e sono pertanto sterili. Ciò detto, è importante sottolineare che i passi in avanti fatti nelle tecniche di riproduzione assistita hanno portato a nuove possibilità nella prevenzione e nel trattamento della sterilità. È mandatario riferire questi pazienti in tempi brevi ad una clinica per la fertilità.

Una trattazione completa circa le problematiche ginecologiche e di fertilità nei pazienti adulti con AF si può trovare nel capitolo 6.

Transizione delle cure

Il passaggio da un contesto di cure pediatrico ad uno degli adulti è un'importante problematica per i giovani adulti con malattie croniche complesse. Sebbene gli autori non sono preoccupati circa lo sviluppo di un programma specifico di transizione delle cure per i giovani adulti affetti da AF, esiste un'ampia evidenza che supporta i benefici di un processo di transizione precoce e coordinato⁽¹⁹⁻²¹⁾. Programmi di transizione efficaci sono stati sviluppati per pazienti con altre patologie croniche, come fibrosi cistica, diabete, artrite giovanile idiopatica e anemia falciforme. Paesi europei con sistemi di assistenza sanitaria statale, spesso sostengono lo sviluppo di tali sistemi di transizione.

La transizione dell'assistenza sanitaria è particolarmente importante per due ragioni. Nella maggior parte dei centri i pazienti diventano troppo grandi per i servizi pediatrici e sono incapaci di essere trattati da specialisti pediatrici o in strutture ospedaliere pediatriche, il che dipende ovviamente dal centro e dalla sua localizzazione e le politiche variano notevolmente. In più il passaggio alle cure per adulti è uno passo importante perché aiuta i giovani adulti a sviluppare indipendenza e ad assumere una responsabilità personale riguardo la propria salute.

La tempistica è un fattore importante nella transizione alle cure dell'adulto. Tale passaggio può essere visto come un processo e non come un semplice trasferimento di servizi. Le evidenze correnti indicano che le transizioni maggiormente riuscite sono quelle iniziata durante gli ultimi anni dell'adolescenza ed accompagnate dalla famiglia e dall'educazione del paziente circa i futuri cambiamenti^(19,22). Man mano che questo processo va avanti e gli adolescenti acquisiscono maggiore responsabilità circa la loro salute, il paziente dovrebbe essere coinvolto dal punto di vista educazionale/informativo e nel processo decisionale. La tempistica di tale transizione dovrebbe essere individualizzata ed indipendente dall'età, ma piuttosto dalle condizioni in cui ci si trova. Potrebbe non essere ad esempio appropriato avviare ad un processo di transizione un paziente con un rapido deterioramento delle condizioni cliniche e che si trova ad affrontare la fine della propria vita.

Giacché un aumentato numero di pazienti con AF raggiunge l'età adulta, la gestione e lo sviluppo di tale programma di transizione dell'assistenza sanitaria diventa sempre più importante e deve essere guidato a livello nazionale. Studi recenti hanno identificato un numero di barriere per la transizione verso la cura dell'adulto^(19, 21, 23-25), incluso:

- L'avversione dei pazienti e dei loro familiari a lasciare sistemi di cura di fiducia e settings di cura favorevoli.
- Approccio pediatrico e adulto alla malattia cronica differenti (ad esempio una medicina orientata sulla famiglia col supporto di terapisti, assistenti sociali e psicologi rispetto al desiderio di indipendenza dell'adulto e all'autosufficienza).

- Le preoccupazioni circa le esperienze, le conoscenze di base e la qualità delle cure che vengono offerte da un medico specialista in patologie dell'adulto per una patologia di insorgenza in età pediatrica.
- Il reclutamento dei medici per la transizione.
- La mancanza di un'assicurazione sanitaria continuativa per i giovani adulti (*NdT* adattata al contesto degli USA).
- La mancanza di una storia organizzata e dettagliata di una patologia cronica complessa.

L'elemento chiave per una transizione di successo è la preparazione continua e l'identificazione di un medico ben disposto ed adeguato che possa diventare il coordinatore primario dell'assistenza sanitaria. Il team precedente e quello attuale dovrebbero lavorare per definire le figure dei sottospecialisti che abbiano esperienza in AF e che siano disposti ad essere educati a loro volta circa i bisogni di questa complessa popolazione di pazienti. A causa della rarità della patologia, questa molto spesso non sembra essere un'opzione realistica, nel qual caso è essenziale che lo specialista in AF rimanga coinvolto nella pianificazione delle cure del paziente e che sia disponibile per un consulto riguardante soprattutto lo screening e il trattamento delle neoplasie secondarie. I pazienti con AF che sono stati trapiantati in grossi centri possono avere la possibilità di essere seguiti in lungodegenze, dove gran parte dell'assistenza sanitaria necessaria può essere coordinata.

Problemi psicosociali nei pazienti adulti con AF

Il passaggio appropriato di un bambino dall'adolescenza all'età adulta è un processo complicato significativamente dalla presenza di una malattia cronica. Esiste un rischio potenziale di sviluppo di atteggiamenti iperprotettivi da parte dei genitori.

L'incapacità di partecipare attivamente alle attività cui partecipano gli altri ragazzi (ad esempio scuola, sport e tempo libero) possono portare i ragazzi affetti da AF all'isolamento, ritardando in tal modo la creazione e lo sviluppo di relazioni.

Un recente studio di follow-up su adulti sopravvissuti ad una leucemia linfoblastica acuta durante l'adolescenza, ha mostrato come questi pazienti sperimentino maggiori deficit mentali o limitazioni nelle attività rispetto ai fratelli⁽²⁶⁾. In più, i tassi di matrimonio, laurea, impiego lavorativo e la copertura assicurativa sanitaria, sono inferiori rispetto ai controlli. Ci si aspetta lo stesso anche per i pazienti affetti da AF.

Per tal motivo, i pazienti adulti affetti da AF possono aver necessità di una guida e di un supporto psicosociale, educativo e professionale. Comportamenti ad alto rischio, come l'abuso di alcol, l'uso di droghe, sono comuni in pazienti affetti da malattie croniche, così come nella popolazione generale, e rappresentano una grande sfida anche per adulti affetti da AF⁽²⁷⁾.

Risorse per adulti affetti da AF

Incontri per adulti affetti da AF

La Fondazione per la Ricerca sull’Anemia di Fanconi (FARF) ha sponsorizzato il quinto incontro per adulti a Baltimora a marzo 2014. Hanno partecipato 42 adulti di età compresa tra i 18 e i 61 anni. Al precedente incontro nel 2012 parteciparono 25 adulti. Il meeting si organizza orientativamente ogni 18 mesi.

Incontri per le famiglie

La Fondazione per la Ricerca sull’Anemia di Fanconi organizza ogni estate il campo per gli incontri delle famiglie.

Facebook Support Group

Il FARF offre anche un gruppo di support per adulti con AF attraverso il social network Facebook.

Anche le complicatezze mediche possono diventare un problema, soprattutto durante il periodo di transizione.

Le dimensioni di queste problematiche psico-sociali non sono state definite negli adulti affetti da AF, ma dovranno essere definite in futuro in coorti di pazienti. Un’analisi completa riguardo i fattori psicosociali dei pazienti affetti da AF e dei loro familiari, si può trovare nel capitolo 18.

Ad oggi la maggior parte dei pazienti affetti da AF sopravvive bene sino all’età adulta. Questo avviene anche grazie alle diagnosi sempre più precoci, ai progressi del trapianto di midollo osseo, in particolare nell’ambito dei “trapianti alternativi” (donatori non fratelli) e alla maggiore educazione dei pazienti stessi e delle loro famiglie e dello staff medico riguardo la sorveglianza per le neoplasie mieloidi e per i tumori solidi.

C’è un’enfasi crescente da parte della comunità AF riguardo la qualità di vita, in particolare riguardo l’educazione, la socializzazione, le relazioni ed il lavoro. Comunque la crescita della popolazione di pazienti adulti affetti da AF rappresenta un cambiamento per coloro che seguono questi pazienti. Questi ultimi non sono stati studiati in maniera prospettica e molte delle loro problematiche possono essere ancora scarsamente definite e comprese. I medici che seguono questi pazienti, devono essere educati circa la natura dei disturbi e circa le peculiari necessità di questa popolazione di pazienti.

La responsabilità è del pediatra specialista in AF che si trova ad educare i pazienti e gli operatori sanitari per adulti, a coordinare il passaggio delle cure dall’età pediatrica a quella adulta e a dirigere la ricerca futura verso risultati sempre migliori.

Commissione del Capitolo

K. Scott Baker, MD, MS, Farid Boulad, MD, Alfred Gillio, MD, and Eva Guinan, MD*

**Committee Chair*

Bibliografia

1. Alter BP (2003): Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. In: Orkin SH, Nathan DG, Eds. 6th ed., Philadelphia: WB Saunders Co, pp. 280-365.
2. Alter BP, *et al.* (2010): Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol*, 150 (2): 179-188.
3. Butturini A, *et al.* (1994): Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*, 84 (5): 1650-1655.
4. Kutler DI, *et al.* (2003): A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*, 101 (4): 1249-1256.
5. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003): Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*, 101 (3): 822-826.
6. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W (2008): Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematol*, 93 (4): 511-517.
7. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005): Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*, 105 (1): 67-73.
8. Alter BP (2005): Bone marrow failure: A child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). In: American Society of Hematology Education Program Book.
9. Alter BP, Joenje H, Oostra AB, Pals G (2005): Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131 (7): 635-639.
10. Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B (2010): Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with Fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol*, 133 (1): 92-100.
11. Quentin S, *et al.* (2011): Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood*, 117 (15): e161-170.
12. Rochowski A, *et al.* (2012): Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML. *Pediatr Blood Cancer*, 59 (5): 922-924.
13. Rochowski A, *et al.* (2012): Estimation of the prevalence of Fanconi anemia among patients with de novo acute myelogenous leukemia who have poor recovery from chemotherapy. *Leuk Res*, 36 (1): 29-31.
14. Bremer M, *et al.* (2003): Fanconi's anemia and clinical radiosensitivity report on two adult patients with locally advanced solid tumors treated by radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 179 (11): 748-753.
15. Tan IB, *et al.* (2011): Fanconi's anemia in adulthood: chemoradiation-induced bone marrow failure and a novel FANCA mutation identified by targeted deep sequencing. *J Clin Oncol*, 29 (20): e591-594.
16. Masserot C, *et al.* (2008): Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 113 (12): 3315-3322.
17. Wong WM, *et al.* (2013): Squamous cell carcinoma of the oral tongue in a patient with Fanconi anemia treated with radiotherapy and concurrent cetuximab: A case report and review of the literature. *Head Neck*, 35 (10): E292-298.
18. Boulad F (Personal communication).
19. McLaughlin SE, *et al.* (2008): Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices. *Pediatrics*, 121 (5): e1160-1166.
20. McDonagh JE, Kelly DA (2003): Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers. *Pediatr Clin North Am*, 50 (6): 1561-1583, xi-xii.

21. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR (2005): Health care transition: youth, family, and provider perspectives. *Pediatrics*, 115 (1): 112-120.
22. Boyle MP, Farukhi Z, Nosky ML (2001): Strategies for improving transition to adult cystic fibrosis care, based on patient and parent views. *Pediatr Pulmonol*, 32 (6): 428-436.
23. Scal P, Evans T, Blozis S, Okinow N, Blum R (1999): Trends in transition from pediatric to adult health care services for young adults with chronic conditions. *J Adolesc Health*, 24 (4): 259-264.
24. Flume PA, Anderson DL, Hardy KK, Gray S (2001): Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of pediatric and adult program directors. *Pediatr Pulmonol*, 31 (6): 443-450.
25. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S, Turner D (2004): Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatr Pulmonol*, 37 (1): 4-7.
26. Mody R, *et al.* (2008): Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*, 111 (12): 5515-5523.
27. Gillio AP (Personal communication).

La consulenza genetica

Introduzione

► È bene sapere

La consulenza genetica è un processo che aiuta a capire e accettare le implicazioni mediche, psicologiche e familiari delle cause genetiche della malattia⁽¹⁾.

Tutti gli individui con l'anemia di Fanconi (AF), come pure le loro famiglie, dovrebbero rivolgersi a un medico genetista con esperienza nell'ambito della FA per una consulenza genetica.

La consulenza genetica dovrebbe essere condotta alla diagnosi e in seguito in vari momenti della vita di un paziente. Durante la consulenza dovrebbero essere discussi i seguenti aspetti:

- Anamnesi familiare per l'AF.
- Stato di salute e gravidanze nella famiglia.
- Modalità di ereditarietà dell'AF.
- Test genetici.
- Scelte riproduttive dei genitori o del paziente e conseguenti implicazioni familiari.
- Prendere decisioni e convivere con l'AF.
- Opportunità della ricerca sull'AF e gruppi di supporto.

In questo capitolo si discuterà dell'importanza dell'anamnesi familiare, della forte raccomandazione di eseguire test per la ricerca di mutazioni germline, delle possibili associazioni tra le alterazioni genetiche e le caratteristiche cliniche, dei test genetici per i membri familiari sani, del rischio di tumori per i familiari portatori di mutazioni nei geni AF e degli aspetti riproduttivi per gli individui con AF.

Anamnesi familiare

Per ogni individuo con sospetta o accertata diagnosi di AF dovrebbero essere raccolte le informazioni cliniche sui familiari. L'anamnesi familiare è utile per stabilire il modello attraverso il quale la malattia è stata trasmessa e per definire le basi genetiche. Nella raccolta dei dati, particolare attenzione deve essere rivolta ad ogni aspetto clinico che caratterizza la malattia, come pure agli aborti e all'infertilità.

Importante è anche la raccolta delle informazioni sui tumori diagnosticati nella famiglia, con particolare attenzione alle leucemie e ai carcinomi a cellule squamose della testa e del collo, oltre che ai tumori della cervice, della vulva e dell'ano, ed eventuali altre neoplasie del tratto gastro-intestinale, della mammella, dell'ovaio e della prostata. Se dall'anamnesi emergono indicazioni per una forma ereditaria di tumore della mammella e dell'ovaio, la famiglia sottoposta ad una valutazione del rischio di sviluppare tumori e si dovrebbe informare la famiglia sulla possibilità di sottoporsi allo screening di mutazioni dei geni *FANCN*/*PALB2* e *FANCD1/BRCA2*.

Gli individui portatori di mutazioni in alcuni geni AF hanno un rischio aumentato di neoplasie (consultare per dettagli “Rischio di tumore per i portatori di mutazioni nei geni FA”).

Si consiglia di accertare la diagnosi di tumori – se possibile – consultando le cartelle cliniche. I tumori di tipo ereditario possono presentare le seguenti caratteristiche:

- Molti membri di una famiglia con tumori che colpiscono più di una generazione nell'ambito di una stessa famiglia.
- Insorgenza del tumore in età precoce rispetto a quella attesa.
- Tumore bilaterale della mammella.
- Tumore della mammella nei maschi.
- Individuo con tumori multipli.
- Insorgenza di tumore in assenza di fattori ambientali di rischio.

Origine etnica

La maggior parte delle mutazioni identificate negli individui con AF sono indipendenti dal gruppo etnico di appartenenza. In alcune popolazioni, però, ci sono mutazioni – note come “fondatrici” – che sono relativamente frequenti (Tabella 1).

Conoscere se un paziente appartiene a uno di questi gruppi etnici consente di adottare strategie appropriate per i testi genetici. Se un individuo appartiene ad una determinata popolazione in cui è presente una specifica mutazione, l'analisi genetica dovrebbe – in una prima fase – focalizzarsi su questa mutazione (analisi mirata).

È però importante ricordare che spesso gli individui provenienti da queste popolazioni non hanno mutazioni “fondatrici”. Pertanto, se l'analisi mirata è negativa, si consiglia di proseguire l'indagine come indicato di seguito in “Test genetico per l'identificazione di mutazioni germinali”. Inoltre, se un paziente appartiene a un gruppo etnico in cui non è presente una mutazione “fondatrice”, si consiglia di procedere con il sequenziamento di nuova generazione e/o alla ricerca di delezioni/duplicazioni.

L'ereditarietà autosomica recessiva è una delle diverse modalità attraverso le quali si trasmettono le malattie genetiche.

- Questo tipo di ereditarietà coinvolge geni che sono localizzati sugli “autosomi”: i cromosomi indicati con i numeri da 1 a 22 che sono presenti in duplice copia. Nelle cellule ci sono, pertanto, due copie per ogni gene localizzato sugli autosomi.

Tabella 1 - Esempi di mutazioni FA “fondatrici” in diversi gruppi etnici

Gruppo etnico	Gene	Mutazioni	Frequenza portatori	Bibliografia
Ebrei Ashkenazi	<i>FANCC</i>	c.456+4A>T (IVS4)	1 su 90 individui	(Whitney <i>et al.</i> 1993) 3 e (Verlander <i>et al.</i> 1995) 4
	<i>FANCD1</i>	c.6174delT	Circa 1-2 su 100 individui	(Roa <i>et al.</i> 1996) 5
Brasiliani	<i>FANCA</i>	c.3788_3790del	Sconosciuta	(Castella <i>et al.</i> 2011) 6
	<i>FANCG</i>	c.1077-2A>G	Sconosciuta	(Auerbach <i>et al.</i> 2003) 7
Tedeschi / Manitoba Mennoniti	<i>FANCC</i>	c.67delG (322delG)	Sconosciuta	(deVries <i>et al.</i> 2012) 8
Francesi dell'Acadia	<i>FANCG</i>	c.1480+1G>C	Sconosciuta	(Auerbach <i>et al.</i> 2003) 7
Ebrei non-Ashkenazi	<i>FANCA</i>	c.2172dupG (Marocco) c.4275delT (Marocco) c.2574C>G (India) c.890-893del (Tunisia)	Sconosciuta	(Tamary <i>et al.</i> 2000) 9
Giapponesi	<i>FANCA</i>	c.2546delC c.3720_3724del	Sconosciuta	(Yagasaki <i>et al.</i> 2004) 10
	<i>FANCC</i>	c.456+4A>T	Sconosciuta	(Futaki <i>et al.</i> 2000) 11
	<i>FANCG</i>	c.307+1G>C c.1066C>T	Sconosciuta	(Yagasaki <i>et al.</i> 2003) 12
Coreani	<i>FANCA</i>	c.2546delC c.3720_3724del	Sconosciuta	(Park <i>et al.</i> 2012) 13
	<i>FANCG</i>	c.307+1G>C c.1066C>T	Sconosciuta	(Park <i>et al.</i> 2012) 13
Sauditi	<i>FANCC</i>	c.165+1G>T	Sconosciuta	(Hartmann <i>et al.</i> 2010) 14
Sudafricani	<i>FANCA</i> (Afrikaans)	c.1007-?_3066+?del (Provincia del Transvaal)	Circa 1 su 80 individui	(Rosendorff <i>et al.</i> 1987) 15
		c.1007-?_1626+?del (provincia del Transvaal)		(Tipping <i>et al.</i> 2001) 16
		c.3398delA (provincia del Transvaal)		(Tipping <i>et al.</i> 2001) 16
	<i>FANCG</i> (Africani sub-Saharaniani)	c.637_643del (Africa sub-Saharaniana)	1 su 100 individui	(Morgan <i>et al.</i> 2005) 17
Rom spagnoli	<i>FANCA</i>	c.295C>T	1 su 70 individui	(Callen <i>et al.</i> 2004) 18
Turchi	<i>FANCD2</i>	c.1948-16T>G	Sconosciuta	(Kalb <i>et al.</i> 2007) 19

- Se una malattia è **autosomica recessiva**, negli individui affetti entrambe le copie del gene responsabile sono alterate. L'individuo che ha una sola copia alterata è un “**portatore**”. Questi individui generalmente non sviluppano la malattia (portatori asintomatici) ma possono trasmettere il gene alterato ai figli.
- Negli U.S.A., un individuo ha una probabilità di circa 1 su 180 di essere un portatore per una mutazione in uno dei geni FA⁽²⁰⁾.
- In una malattia autosomica recessiva rara è più probabile che i genitori degli individui affetti siano i discendenti di un antenato comune, condizione nota come consanguineità.
- Quando entrambi i genitori sono portatori di mutazioni nello stesso gene ad ogni gravidanza tre sono le possibilità: 25% di probabilità che il figlio erediti le due copie del gene nella forma normale, 50% che erediti una copia normale e l'altra mutata, 25% che entrambe le copie siano alterate e che quindi il figlio sia affetto.

L'ereditarietà associata al cromosoma X (X-linked) recessiva è causata da geni che sono localizzati sul cromosoma X (i cromosomi X e Y costituiscono i cromosomi sessuali). I maschi hanno un solo cromosoma X, le femmine ne hanno due. Nella AF, si attribuisce questo modello di ereditarietà solo alle mutazioni del gene *FANCB*.

- Se una malattia è **X-linked recessiva**, i maschi che ereditano l'unico cromosoma X con il gene alterato sono affetti. Le femmine affette ereditano entrambe le copie del gene mutato. Dato che questa condizione è rara, le malattie X-linked recessive interessano prevalentemente i maschi.
- Per valutare il rischio di ricorrenza dell'AF nelle famiglie con mutazioni del gene *FANCB* è importante sapere se la madre è una portatrice o se la mutazione si è originata in modo sporadico (mutazione *de novo*).

Ereditarietà dell'AF

L'AF è una malattia principalmente autosomica recessiva. Una piccola percentuale di individui (circa il 2%) hanno mutazioni a carico del gene *FANCB*, che sono ereditate in modalità X-linked recessiva. Nella maggior parte delle famiglie si osserva uno dei due modelli di ereditarietà; ci sono tuttavia alcune eccezioni (descritte in seguito in questo capitolo) con un modello atipico di trasmissione che devono essere tenute presenti quando si valuta il rischio di ricorrenza in una coppia e la cui frequenza non è ancora stata definita.

Test genetico per l'identificazione di mutazioni germinali

L'obiettivo della ricerca delle mutazioni è quello di identificare le alterazioni del gene che causa l'AF in una famiglia. Queste informazioni sono fondamentali per alcuni aspetti, tra cui la presa in carico, la prognosi e il rischio riproduttivo.

Sono, inoltre, utili per escludere le malattie con caratteristiche e sintomi simili all'AF. Per questo motivo, i test genetici dovrebbero essere condotti il prima possibile. Tradizionalmente, la strategia prevede di eseguire il test di rottura cromosomica, seguito dall'analisi di complementazione (descritta nel capitolo 2) e dall'analisi della sequenza di geni specifici seguita – se necessario – dalla ricerca di delezioni o duplicazioni⁽²¹⁾. Si tratta di un protocollo articolato e complesso, che richiede importanti risorse economiche e lunghi tempi di attesa⁽²²⁾, non sempre applicabile a tutti i casi. Ora, la strategia può essere concepita in modo diverso e personalizzata, potendo far ricorso alla ricerca di specifiche mutazioni, all'analisi di un singolo gene o a un pannello di geni, se non addirittura all'analisi dell'intero esoma (insieme di tutti gli esoni, ovvero delle porzioni nei geni che codificano per le proteine) o dell'intero genoma del paziente. Le mutazioni identificate con una qualsiasi di queste strategie possono essere utilizzate in ambito familiare per altri test genetici, tra cui quello per l'identificazione dei portatori, per la diagnosi prenatale o per i test preimplantazione. In qualche caso, conoscere le mutazioni può fornire indicazioni su come trattare da un punto di vista medico il paziente e/o sul suo arruolamento in progetti di ricerca.

Analisi mirata di mutazioni

La ricerca delle mutazioni può essere utile in una serie di casi. Una volta individuata la mutazione in un paziente, la stessa può essere ricercata nei suoi familiari, un processo noto come “ricerca dei portatori”. Allo stesso modo possono essere utilizzate nella diagnosi prenatale di un feto o nella diagnosi preimplantazione di embrioni generati mediante tecniche di fecondazione *in vitro*. Per un individuo con la AF, la ricerca di mutazioni “fondatrici” può essere il mezzo più economico e veloce per determinare la causa della malattia se l'individuo appartiene a un gruppo etnico con questo tipo di mutazioni (Tabella 1). Anche le mutazioni identificate nel corso di progetti di ricerca dovrebbero essere confermate mediante l'analisi mirata condotta in un laboratorio certificato come descritto nel capitolo 2.

Analisi della sequenza di un singolo gene

Un singolo gene è, tradizionalmente, analizzato dopo aver definito il gruppo di complementazione (descritto nel capitolo 2). Si tratta di un approccio che sarà sempre meno utilizzato, visto che ora si tende a analizzare tutti i geni FA noti (pannello dei geni FA) simultaneamente con la stessa metodica. Si può, tuttavia continuare ad analizzare un singolo gene per identificare eventuali mutazioni nei partner di individui con AF che sono fertili e possono essere interessati a sottoporsi a test preconcezionali o prenatali. Lo stesso test si può anche offrire ai partner di individui sani che sono portatori di alterazioni in un gene AF e che desiderano pianificare una gravidanza. Allo stesso modo, l'indagine dovrebbe essere offerta ai familiari di un individuo con l'AF, la cui mutazione non è mai stata identificata.

Analisi del pannello dei geni FA

Tutti i geni FA possono essere analizzati simultaneamente utilizzando tecniche di sequenziamento di nuova generazione. Pertanto, se un individuo è positivo al test per l'instabilità cromosomica può essere sottoposto a questa indagine. Alla stesura di questo testo, 15 dei 16 geni FA ora noti erano inclusi nei pannelli. Di certo a breve anche il gene di più recente scoperta *FANCO/XPF/ERCC4*, attualmente non incluso nel pannello, lo sarà. A causa di restrizioni brevettuali il gene *FANCD1/BRCA2* non è presente in tutti pannelli e deve essere acquistato direttamente dall'azienda Myriad Genetics. Se sulla base dei sintomi o della storia familiare si sospetta che la causa della malattia in un paziente sia una mutazione di questo gene, si consiglia di procedere con l'analisi mirata della mutazione o con quella dell'intero gene.

Il test genetico che prevede l'analisi di tutti i geni FA è molto efficiente quando non si conosce il gruppo di complementazione o una data mutazione in una famiglia, perché consente di ridurre sensibilmente i tempi di attesa. L'utilizzo del pannello può inoltre favorire l'identificazione di mutazioni localizzate in quelle regioni dei geni, note come introni, che non sono sempre coperte nell'analisi dei singoli geni⁽²²⁾. Dall'altra parte, i test basati sull'utilizzo di pannelli non sono in grado di rivelare ampie delezioni, duplicazioni o inserzioni geniche, alterazioni che costituiscono in media fino al 31% di tutte le mutazioni FA.

Per esempio la frequenza delle delezioni varia dal 4% (per il gene *FANCI*) al 73% (per il gene *FANCF*) [dati ottenuti da informazioni riportate su “Fanconi Anemia Mutation Database” del sito “Leiden Open Source Variation Database (LOVD v 2.0)”].

Circa il 40% delle mutazioni che colpiscono *FANCA*, il gene FA più frequentemente mutato⁽²²⁾, sono ampie delezioni. Per questo motivo, nel protocollo per lo screening di mutazioni sono incluse metodiche che, come la tecnica CGH (“comparative genomic hybridization”) o MLPA (“multiplex ligation-dependent probe amplification”), sono indispensabili per la ricerca di questo tipo di alterazioni. Le indagini con queste metodiche possono essere applicate prima o dopo la ricerca di mutazioni utilizzando i pannelli dei geni FA. Solo in alcuni laboratori l'identificazione di ampie delezioni e duplicazioni è eseguita utilizzando tecniche di sequenziamento di nuova generazione.

Analisi dell'intero esoma e genoma

Contrariamente all'analisi di sequenza che ricerca le mutazioni in un singolo gene o in numero limitato di geni (pannello di geni), quella dell'intero esoma consiste nel sequenziamento di tutti gli esoni (porzioni che nei geni codificano per le proteine) dei circa 23.000 geni presenti nel nostro DNA. L'analisi dell'intero genoma rappresenta invece il sequenziamento di tutto il DNA. Per il momento queste indagini sono condotte nell'ambito di progetti di ricerca, anche se potrebbero essere applicate agli individui con una diagnosi di AF basata

sulle rotture cromosomiche, nei quali non siano state identificate le mutazioni con i metodi descritti precedentemente. L'analisi dell'intero esoma o genoma è vantaggiosa qualora sia necessario ricercare mutazioni in un numero elevato di geni. Questa tecnica, in confronto con quella che prevede l'analisi di un solo gene o di un pannello di geni, è più costosa, identifica molte varianti genetiche alle quali non sempre sappiamo dare un significato e può generare una serie di problematiche di tipo etico⁽²³⁾.

Benefici, rischi e limitazioni dei test genetici

Dai test genetici hanno benefici, ma anche rischi e limiti. Per questo motivo, la scelta di sottoporsi a queste indagini deve essere strettamente personale. Le persone dovrebbero essere consapevoli delle potenziali ripercussioni che le informazioni fornite da un test genetico possono avere sulla loro condizione psicologica e sociale, come pure su quella dei loro familiari (Tabella 2).

Tabella 2 - Alcuni benefici, rischi e limiti dei test genetici

Benefici	Rischi	Limiti
Il test genetico potrebbe fornire importanti informazioni che possono indurre a cambiare la gestione del paziente (per esempio, incrementando la frequenza dei controlli del midollo osseo)	I dati del test genetico sono parte integrante delle cartelle mediche di un individuo e potrebbero essere consultate dalle agenzie assicurative (NdT applicabile alla realtà degli USA)	Le informazioni del test genetico possono non essere utili a migliorare la gestione del paziente
Dati del test genetico possono essere utilizzati per lo screening dei portatori, la diagnosi prenatale e quella preimpianto	Il test genetico può mettere in luce relazioni familiari sconosciute (per esempio la non paternità)	Le mutazioni (una o entrambe) potrebbero non essere identificate o il test genetico può non fornire dati conclusivi
Informazioni fornite dal test genetico possono essere utili ai familiari (per esempio, i dati possono aiutare a identificare i familiari che hanno o non hanno un rischio aumentato di avere un figlio con l'AF o di sviluppare un tumore)	Le informazioni genetiche potrebbero influire sulle dinamiche familiari (per esempio alcuni familiari potrebbero scegliere di non conoscere l'esito del test)	I dati del test genetico non consentono di prevedere esattamente le complicazioni mediche future
I dati genetici possono liberare dall'ansia	Dati genetici possono generare ansietà, angoscia e sensi di colpa	
Le informazioni fornite dai tests genetici possono essere usate per arruolare i pazienti in specifici progetti di ricerca o trials clinici		

Associazione tra mutazioni genetiche (genotipo) e caratteristiche cliniche (fenotipo)

Nella maggior parte dei casi non è possibile predire il decorso clinico una malattia eterogenea da un punto di vista sia clinico sia genetico come l'AF. Per esempio, non sono rari i casi di fratelli con AF che, pur condividendo le stesse mutazioni, hanno manifestazioni cliniche profondamente diverse. La presa in carico dovrebbe essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente. Per gli individui con alterazioni nei geni *FANCD1/BRCA2* and *FANCN/PALB2*, è fondamentale sapere quali sono le mutazioni per gestire in modo appropriato la malattia e il protocollo per la sorveglianza dello sviluppo di tumori. Per quelli, invece, con mutazioni in altri geni, come *FANCA*, *FANCC*, e *FANCG*, solo in alcuni casi identificare il tipo di mutazione può essere utile ai fini prognostici⁽²⁴⁾ e può incoraggiare un più stretto monitoraggio o un intervento più precoce.

La presenza di determinate mutazioni potrebbe anche spingere a valutare in modo più approfondito le caratteristiche cliniche del paziente e il suo background genetico⁽²⁵⁾.

Mutazioni in *FANCD1/BRCA2*

Nel 2002, si pubblicava che *BRCA2* è un gene FA, dimostrando che gli individui con mutazioni in entrambe le copie (condizione nota come mutazioni bialleliche) avevano l'AF⁽²⁶⁾. In seguito si dimostrò che questi individui hanno aberrazioni cromosomiche spontanee con una frequenza molto elevata⁽²⁷⁾. Possono sviluppare leucemia in età più giovane rispetto a quella dei pazienti con mutazioni negli altri geni FA, come pure tumori solidi, tra cui medulloblastoma, astrocitoma e tumore di Wilms, che solo raramente insorgono in individui con mutazioni negli altri geni FA^(28, 29). Si consiglia di ricercare le mutazioni del gene *FANCD1/BRCA2* in tutti i pazienti FA con una storia clinica e/o familiare compatibile con quella associata a mutazioni in questo gene, in quelli in cui non siano state indennificate mutazioni (ricerca mediante sequenziamento di nuova generazione), e/o in quelli con leucemia insorta prima dei cinque anni di vita⁽³⁰⁾. Un paziente con mutazioni bialleliche di *FANCD1/BRCA2* o con una storia familiare o manifestazioni cliniche che inducono a sospettare un ruolo di *FANCD1/BRCA2* dovrebbe sottoporsi appena possibile a una serie di controlli, tra cui la risonanza magnetica del cervello e un'ecografia del rene, per escudere eventuali tumori in queste sedi.

Mutazioni in *FANCN/PALB2*

La presenza di mutazioni nel gene *FANCN/PALB2* si associa in genere ad un quadro clinico molto grave. Come i pazienti con mutazioni in *FANCD1/BRCA2*, questi individui possono sviluppare tumori solidi e leucemie in età più giovane rispetto agli individui con mutazioni in altri geni FA⁽³¹⁾. Le indicazioni per questi pazienti sono le stesse di quelle proposte per i pazienti con mutazioni di *FANCD1/BRCA2*.

Mutazioni in *FANCA*

Uno studio ha evidenziato che gli individui con mutazioni in omozigosi di tipo “nullo” (mutazioni che impediscono la produzione della proteina o che determinano la produzione di una proteina non funzionale) del gene *FANCA* sviluppano anemia a un’età inferiore e hanno un rischio più elevato di leucemia rispetto a quelli con mutazioni che producono una forma anomala della proteina⁽³²⁾. Questi dati non sono stati però confermati da altri studi, che riportano come l’età d’insorgenza dell’anemia e l’incidenza della leucemia non cambiano in relazione al tipo di mutazione⁽⁶⁾.

Mutazioni in *FANCC*

In un recente studio si è dimostrato che negli individui con mutazioni *FANCC* l’insufficienza midollare insorge a un’età più precoce rispetto a quella degli individui con mutazioni nei geni *FANCA* o *FANCG*. Una specifica mutazione di *FANCC*, conosciuta come c.456+4A>T (in precedenza nota come IVS4), è frequente in due diverse popolazioni anche se con manifestazioni cliniche molto diverse. Nel gruppo degli ebrei Ashkenazi, l’aplasia midollare è precoce, manifestandosi prima rispetto agli altri pazienti AF⁽³³⁾; nei giapponesi, invece, questa mutazione dà un quadro clinico più lieve⁽¹¹⁾. Ci sono anche mutazioni in un’altra regione di *FANCC*, conosciuta come “esone 14”, che si associano ad una comparsa precoce di aplasia midollare e a una più limitata sopravvivenza rispetto a quelle degli individui con mutazioni localizzate in una regione nota come “esone 1”^(33, 34). In individui FA con un fenotipo lieve⁽³⁵⁾. Diversi studi suggeriscono che la mutazione fondatrice c. 67delG (nota in passato come 322delG) comune nella popolazione tedesca e in quella dei mennoniti⁽³⁵⁾ è associata a sintomi lievi, ma sono state osservate delle eccezioni. Studi sulla popolazione saudita hanno messo in evidenza che la mutazione “fondatrice” c.165+1G>T, consente alla cellula di produrre comunque la proteina codificata dal gene *FANCC* e potrebbe associarsi ad una forma lieve della malattia⁽¹⁴⁾.

Mutazioni in *FANCG*

Il Gruppo Europeo per la Ricerca dell’AF ha riportato che negli individui con mutazioni in *FANCG* la citopenia è più grave e l’incidenza di leucemia maggiore rispetto ai pazienti con mutazioni in altri geni FA (32), osservazioni però che non sono state confermate dai dati raccolti dal Registro Internazionale dell’Anemia di Fanconi (IFAR)⁽³³⁾.

Le differenze fra il registro europeo e l’IFAR possono essere dovute alle diverse percentuali di individui con mutazioni nei diversi geni: nello studio IFAR ci sono molti più pazienti con mutazioni in *FANCA* o *FANCC* mentre in quello europeo ce ne sono di più con mutazioni *FANCG*. Esiste, quindi, la necessità di valutare il rischio specifico delle mutazioni, che è più accurato di quello dei gruppi di complementazione.

Mutazioni in *FANCD2*

In uno studio è stato riportato che tutti i 29 pazienti con mutazioni ipomorfiche (un tipo di mutazione che riduce la funzione o la quantità della proteina che viene prodotta da un gene) del gene *FANCD2* avevano uno o più difetti congeniti⁽¹⁹⁾. Si tratta di un dato interessante, considerando che quasi un terzo degli individui con AF non hanno malformazioni alla nascita. Lo stesso studio riportava, inoltre, che l'età mediana per la diagnosi di aplasia midollare era significativamente ridotta rispetto a quella degli altri individui con AF (rispettivamente 2,4 e circa 7 anni).

Test genetico per i familiari non affetti

Se in un individuo sono state identificate le mutazioni che causano l'AF è possibile verificare se i suoi familiari sono portatori di una singola copia mutata. Quest'analisi, nota come ricerca dei portatori, può essere difficile e a volte impossibile se le mutazioni dell'individuo con AF non sono note. In questi casi, si potrebbero sequenziare tutti i geni FA, ma non si tratta di una indagine indicata di routine perché potrebbe però condurre a risultati di difficile interpretazione.

Per esempio, un dato negativo potrebbe indicare che il familiare non ha una mutazione solo perché il test non è stato in grado di rilevarla. Per questo motivo, i primi che, nell'ambito familiare, dovrebbero sottoporsi ai test genetici sono gli individui con una diagnosi di AF.

Genitori di bambini con diagnosi di AF

I genitori di bambini in cui sono state identificate le mutazioni dovrebbero sottoporsi al test genetico per confermare la loro condizione di portatori della mutazione trasmessa al figlio.

Conoscere l'origine parentale delle mutazioni consente di verificare le specifiche mutazioni in altri membri della famiglia. Anche se raramente, può accadere che un genitore di un individuo AF non sia portatore di una delle due mutazioni identificate nel figlio.

Le possibili spiegazioni per questo evento sono le seguenti:

- Insorgenza di una nuova mutazione (condizione nota come mutazione de novo) nel gamete paterno (spermatozzo) o materno (ovulo) che hanno dato origine all'embrione.
- Solo una frazione dei gameti maschili o femminili hanno la mutazione (condizione nota come mosaicismo della linea germinale).
- Disomia uniparentale in cui entrambe le mutazioni sono ereditate da uno dei due genitori.
- Non paternità (il bambino ha un diverso padre biologico) o adozione.

Fratelli di individui con diagnosi di AF

A causa della grande variabilità dell'espressività delle manifestazioni cliniche dell'AF, i fratelli di un individuo con FA dovrebbero sottoporsi al test di rottura cromosomica (effettuato su un campione di cellule del sangue periferico). Se il test è positivo, l'analisi genetica dovrebbe essere condotta per confermare la presenza delle mutazioni identificate nel fratello a cui era stata diagnosticata l'AF; se, invece, il test è negativo, si riduce notevolmente la possibilità che il fratello abbia l'AF. La malattia non può, tuttavia, essere esclusa con certezza fino a quando il test di rottura cromosomica non sia condotto su di un campione biologico diverso dalle cellule del sangue periferico, come per esempio i fibroblasti (cellule della pelle) (come discusso nel capitolo 2). Il fratello sano di un individuo con AF ha due probabilità su tre di essere un portatore. Accertare questa condizione è prettamente personale in quanto può comportare alcuni benefici ma anche alcuni rischi (Tabella 2). Le linee guida proposte dalla Società Americana di Genetica Umana e dall'Associazione Americana di Genetica Medica consigliano di ricercare la condizione di portatore solo in età riproduttiva o quando l'individuo è in grado di fornire un consenso informato⁽³⁶⁾.

Partner di individui portatori di una mutazione FA

Gli individui portatori di una mutazione FA sono a rischio di avere un figlio affetto. Per questo motivo, ai loro partner dovrebbero essere offerti la consulenza e i test genetici per la ricerca di mutazioni nel gene noto. Così, se un individuo ha una mutazione nel gene *FANCA*, nel suo partner dovrebbero essere ricercate le mutazioni in *FANCA* (il sequenziamento di questo gene dovrebbe essere eseguita in prima battuta; se negativa, l'analisi dovrebbe proseguire con la ricerca di duplicazioni/delezioni). Considerando che la maggior parte delle persone non hanno una storia familiare di AF, i test dovrebbero essere offerti a prescindere da ciò. Alcune istituzioni offrono questo servizio, che può essere coperto da piani assicurativi (*NdT*: considerazione applicabile alla realtà degli USA).

Figli di individui con AF

Sebbene i pazienti con AF siano meno fertili degli individui sani della stessa età, alcuni sono in grado di riprodursi. La probabilità di avere un figlio con AF dipende dal loro partner, che può essere un portatore o affetto dalla malattia. Per calcolare correttamente la probabilità che una coppia abbia un figlio affetto, bisognerebbe analizzare, nel partner, lo stesso gene mutato nell'individuo AF, per determinare se è portatore o meno di una mutazione.

Sulla base dei test genetici, si possono presentare le seguenti condizioni:

- Se il partner non è un portatore, nessuno dei figli avrà la malattia anche se tutti saranno portatori del gene mutato.
- Se il partner è portatore, ad ogni gravidanza, il feto avrà un rischio del 50% di essere affetto.

- Se entrambi i partner sono affetti e con mutazioni nello stesso gene, tutti (100%) i figli avranno la malattia.
- Se entrambi i partner sono affetti ma la malattia è causata da mutazioni in geni diversi (ipotizzando che sia stato eseguito il completo sequenziamento di entrambi i geni), i loro figli non avranno la malattia anche se saranno portatori di mutazioni in due diversi geni (condizione nota come eterozigosi composta).

I tests genetici per la diagnosi pre- o post-natale dovrebbero essere offerti alle coppie che hanno, rispetto alla popolazione generale, un rischio aumentato di avere un figlio AF, incluse quelle in cui lo stato di portatore nel partner è sconosciuto.

Rischio di tumore per i portatori di mutazioni nei geni FA

Come indicato dai dati raccolti dal Registro Internazionale dell’Anemia di Fanconi (IFAR), nella maggior parte dei portatori di mutazioni nei geni FA non si osserva una predisposizione ai tumori⁽³⁷⁾. Alcune specifiche mutazioni, però, ne aumentano il rischio⁽³⁷⁾. Per esempio, i geni *FANCD1*, *FANCJ* e *FANCN* sono gli stessi (rispettivamente *BRCA2*, *BRIP1* e *PALB2*) che predispongono al cancro della mammella. In studi caso-controllo si è dimostrato che le mutazioni di *FANCJ/BRIP1* e *FANCN/PALB2* determinano un rischio moderato per questo tumore (38, 39), mentre quelle in *FANCD1/BRCA2* sono associate ad un alto rischio. I familiari degli individui AF con mutazioni in uno di questi geni dovrebbero rivolgersi a un consulente genetista, specializzato in tumori, per essere adeguatamente informati sui rischi e sulle possibilità di gestione.

Portatori di mutazioni nel gene *FANCD1/BRAC2*

I familiari, sia maschi sia femmine, di individui con mutazioni bialleliche nel gene *FANCD1/BRCA2* hanno un rischio maggiore di sviluppare alcuni tipi di tumore. La maggior parte dei portatori di mutazioni del gene *FANCD1/BRCA2* mostra le caratteristiche tipiche dei pazienti con il tumore della mammella e dell’ovaio di tipo ereditario (discusse in precedenza, in “Anamnesi familiare”). Tuttavia, un numero di mutazioni FA nel gene *FANCD1/BRCA2* non sembrano essere associate allo stesso rischio di tumore che si osserva tipicamente in famiglia con mutazioni deleterie in *BRCA2*⁽²⁹⁾. Da recenti stime è emerso che circa l’80% delle donne che ereditano una mutazione deleteria di *BRCA2* sviluppa un tumore della mammella nell’arco della propria vita, con un rischio del 40% di tumore alla mammella prima degli 80 anni e di circa il 10-20% di cancro ovarico entro i 70 anni di età. Inoltre, anche i maschi che ereditano una mutazione deleteria di *BRCA2*, hanno un rischio del 7% di cancro della mammella e del 20% di tumore aggressivo della prostata prima degli 80 anni^(28,40,41). Circa il 5% dei maschi e delle femmine con mutazioni di *BRCA2* sviluppa un cancro del pancreas durante la vita⁽³⁹⁾. I portatori di mutazioni in *BRCA2* possono anche avere un aumentato rischio di melanoma^(42,43).

Tabella 3 - Raccomandazioni per lo screening di tumori in femmine portatrici di mutazioni di *BRCA2*

Screening nelle femmine		Raccomandazione
Mammella	Auto-esame	Mensile con inizio a 18 anni
	Esame clinico della mammella	Ogni sei mesi con inizio a 25 anni
	Mammografia	Ogni anno con inizio a 25 anni o all'età più precoce della diagnosi di tumore alla mammella nella famiglia
	Risonanza magnetica	Ogni anno con inizio a 25 anni o all'età più precoce della diagnosi di tumore della mammella in famiglia
Ovaio	Esame pelvico	Ogni 6-12 mesi con inizio a 25 anni
	Ecografia transvaginale combinata con il dosaggio del CA-125 serico	Ogni 6 mesi con inizio a 30 anni, oppure con inizio 5-10 anni prima dell'età di insorgenza più precoce del cancro ovarico in famiglia

A causa dell'aumentato rischio di tumore, sono state fornite dal “National Comprehensive Cancer Network” indicazioni sullo screening dei tumori (Tabelle 3 e 4) e sui potenziali interventi chirurgici ⁽⁴⁴⁾.

Alcuni individui possono avere le caratteristiche indicate per un arruolamento in studi di ricerca volti a migliorare le conoscenze sulla diagnosi precoce di quei tumori per i quali, al momento, non ci sono protocolli di sorveglianza.

Oltre allo screening, che può identificare condizioni precancerose o tumori che possono essere trattati, vi sono diversi interventi per ridurre i rischi di cancro. I più comuni sono procedure come la chemoprevenzione e l'intervento chirurgico (Tabella 5).

Tabella 4 - Raccomandazioni di screening per i maschi portatori di mutazioni *BRCA2*

Screening nei maschi		Raccomandazione
Prostata	Antigene prostatico specifico (PSA)	Considerare esami annuali iniziando a 40 anni
Mammella	Auto-esame	Informazioni e training con inizio a 35 anni
	Esame clinico del seno	Ogni 6-12 mesi, iniziando a 35 anni
	Mammografia	Iniziando a 40 anni, ripetere ogni anno se si rileva ginecomastia (aumento di volume di una o entrambe le mammelle nel maschio) o maggiore densità mammaria

Tabella 5 - Raccomandazioni per la riduzione del rischio di tumori per i portatori di mutazioni *BRCA2*

Prevenzione		Specifiche
Mammella	Chemioprevenzione	Esaminare caso per caso
	Chirurgia profilattica (mastectomia)	Considerare il grado di protezione fornito dalla chirurgia, le possibilità per la ricostruzione della mammella e i rischi associati
Ovaio	Chemioprevenzione	Contraccettivi orali da valutare caso per caso
	Chirurgia profilattica (salpingo-ooforectomia, con rimozione di un ovaio con la tuba di Falloppio)	Raccomandato per le donne di età compresa tra i 35-40 o che non intendano più avere gravidanze Informazioni dovrebbero riguardare aspetti di pianificazione familiare, sintomi della menopausa e grado protezione sul cancro della mammella e dell'ovaio offerto dalla chirurgia

I medici dovrebbero informare i portatori di mutazioni *FANCD1/BRCA2* sui rischi e i benefici della chemioprevenzione e della chirurgia, indirizzando i pazienti a medici specialisti.

Portatori di mutazioni in *FANCN/PALB2*

Sebbene i pazienti con mutazioni nei geni *FANCD1/BRCA2* e *FANCN/PALB2* abbiano sintomi simili, i portatori di mutazioni in *FANCN/PALB2* hanno un rischio minore di sviluppare tumori rispetto a quelli con mutazioni in *FANCD1/BRCA2*. Recentemente è stato dimostrato che una singola mutazione di “stop” (un tipo di mutazione che dà luogo a una proteina che è più corta del normale) in *FANCN/PALB2* aumenta il rischio di cancro della mammella di circa 2-5 volte (39, 45). In un altro studio è riportato che se una donna è portatrice di c. 1592delT, una mutazione di *FANCN/PALB2* comune nella popolazione finlandese, ha un rischio di circa 2/5 (o 40%) di sviluppare lo stesso tumore entro i 70 anni (46).

In alcuni pazienti con tumore familiare del pancreas sono state identificate mutazioni di “stop” in *FANCN/PALB2* (47, 48); ma i rischi per questo tipo di tumore nei portatori non sono però ancora stati definiti. Sono riportati, inoltre, casi di maschi con mutazioni in questo gene e cancro della mammella (49). I portatori di mutazioni del gene *FANCN/PALB2* dovrebbero rivolgersi a un genetista, esperto di tumori, per conoscere i rischi e i protocolli per lo screening, che potrebbero comportare frequenti esami clinici al seno, mammografia o risonanza magnetica (MRI) della mammella. Alla stesura di questo testo non erano ancora state elaborate linee guida per la presa in carico dei portatori di mutazioni in questo gene.

Portatori di mutazioni in *FANCI/BRIP1*

Per valutare il rischio di cancro nei portatori di mutazioni in *FANCI/BRIP1* è stato, in un primo studio, considerato un gruppo di pazienti con cancro della mammella di natura ereditaria, nei quali non erano state identificate mutazioni nei geni *BRCA1* o *FANCI/BRCA2*. Dall'esame è emerso che mutazioni di "stop" in *FANCI/BRIP1* raddoppiano il rischio di cancro alla mammella⁽³⁸⁾. Anche alcune mutazioni missense (un tipo di mutazione che dà origine a una proteina con un amminoacido alterato) sono associate a un aumentato rischio mentre altre non lo sono. In attesa di indicazioni più precise, i portatori di queste mutazioni dovrebbero rivolgersi a un medico specialista per conoscere i rischi e i possibili interventi di screening, anche se non ci sono linee guida definite.

Nella popolazione islandese sono state recentemente identificate due mutazioni "frameshift" (un tipo di mutazione dovuta all'aggiunta o alla perdita di DNA che di solito dà luogo ad una proteina non funzionale) di *FANCI/BRIP1* che sono associate ad un aumentato rischio di cancro dell'ovaio⁽⁵⁰⁾. Nello stesso studio, ma nella popolazione spagnola, è riportata un'altra mutazione "frameshift" che sembra predisporre al tumore della mammella e dell'ovaio. Anche se debole, un'associazione è stata osservata anche tra le mutazioni di "stop" dello stesso gene e il cancro della prostata⁽⁵¹⁾.

Portatori di mutazioni in *FANCC*

Le mutazioni del gene *FANCC* potrebbero far insorgere il cancro della mammella.

Uno studio segnalava una probabilità 2,5 volte maggiore per questo tumore in donne con un allele mutato di *FANCC* rispetto alle non portatrici⁽³⁷⁾, ma le basi molecolari di questo rischio aumentato non sono note e questo aspetto necessita di ulteriori studi. I portatori di mutazioni del gene *FANCC* dovrebbero conoscere il loro potenziale rischio di tumore mammario ed essere incoraggiati a discuterne con medici specialisti. È importante, tuttavia, ricordare che l'evidenza di un'associazione fra mutazioni di *FANCC* e tumore mammario rimane debole⁽⁵²⁾.

Portatori di mutazioni in *FANCO/RAD51C*

In un recente articolo è stato studiato un individuo con una sindrome simile all'AF causata da mutazioni in entrambe le copie del gene *FANCO/RAD51C*⁽⁵³⁾. Mutazioni in questo gene potrebbero essere associate a un rischio aumentato di tumore della mammella e dell'ovaio; ci sono, infatti, portatori di mutazioni *FANCO/RAD51C* in famiglie con tumori ereditari di questo tipo^(54,55).

Portatori di mutazioni in *FANCP/SLX4*

Anche nel gene *FANCP/SLX4* sono state individuate mutazioni in pazienti con AF^(56,57).

Per valutare la predisposizione ai tumori, sono state ricercate le mutazioni in un gruppo individui (tedeschi, italiani o spagnoli) con tumore della mammella di natura sconosciuta. Su diverse centinaia di casi, sono state identificate mutazioni di "stop" o di splicing (particolari regione del gene) presibilmente deleterie in un modello al computer, solo in due famiglie, una con tumore della mammella e l'altra con tumori della mammella e dell'ovaio (58,59,60,61,62). Si tratta di una debole associazione che deve essere ulteriormente studiata per determinare, in modo più accurato, il rischio di cancro in individui con una copia mutata del gene *FANCP/SLX4*.

Aspetti riproduttivi

I pazienti con l'AF possono rivolgersi a un medico specialista per discutere gli aspetti riproduttivi associati all'infertilità e/o ai rischi per i propri figli. I loro genitori dovrebbero, inoltre, essere informati sui rischi che hanno di avere figli con la malattia per poter decidere consapevolmente sulle future gravidanze. Diverse sono le alternative per una pianificazione familiare, tra cui la gravidanza naturale, l'adozione, il controllo delle nascite, la diagnosi prenatale e la riproduzione assistita che consente la diagnosi genetica pre-implanto (PGD).

Diagnosi prenatale

Durante la gravidanza si può eseguire la diagnosi prenatale su cellule fetali per determinare se un feto ha la malattia. Il test prenatale può anche essere utilizzato per determinare se il feto ha gli stessi antigeni leucocitari umani (HLA) del fratello con AF (questa indagine, nota come tipizzazione HLA, rivela se il futuro nascituro potrà donare al fratello affetto da AF il sangue del cordone ombelicale e/o del midollo osseo). La diagnosi prenatale può essere condotta mediante le seguenti modalità:

- **Amniocentesi** (prelievo di liquido amniotico), generalmente condotta tra la 15esima e la 18esima settimana di gravidanza; consiste nell'inserimento di un ago attraverso l'addome per raccogliere un campione del liquido amniotico nel quale è immerso il feto.
- **Villocentesi** (prelievo di villi coriali), generalmente condotta tra la 11esima e la 13esima settimana di gravidanza; prevede la raccolta di un campione di cellule fetali introducendo un sottile tubo flessibile attraverso la vagina o un lungo ago nell'addome.

Con entrambe le tecniche è possibile raccogliere campioni di cellule fetali da utilizzare per valutare le rotture cromosomiche o per condurre i test genetici e molecolari. Tutti i campioni devono essere analizzati valutare se contengono materiale di origine materna che potrebbe interferire con l'interpretazione dei test. Se le mutazioni sono note, si possono ricercare direttamente nel DNA fetale; in caso contrario, si dovrebbe ricorrere al test per valutare le rotture cromosomiche. Amniocentesi e villocentesi possono indurre a aborto spontaneo.

Il rischio di aborto varia da un centro all'altro; le procedure e i relativi rischi dovrebbero, quindi, essere discussi direttamente con il ginecologo che esegue il prelievo.

Diagnosi genetica preimpianto

La diagnosi genetica pre-impianto (PGD) è uno screening utilizzato per determinare se gli embrioni ottenuti attraverso la fecondazione *in vitro* hanno la malattia. Si può anche estendere l'analisi per verificare se l'HLA degli embrioni è compatibile per un eventuale trapianto nei fratelli affetti. Da un lato la PGD riduce la probabilità che in una famiglia nasca un bambino con l'AF e aumenta la possibilità che il bambino sia HLA compatibile per i fratelli con la FA; dall'altro, però, non garantisce che il nascituro non abbia l'AF o sia HLA compatibile. C'è sempre – anche se bassa (circa 1-2%) – la possibilità che durante l'indagine si possa verificare un errore e che la diagnosi non sia corretta⁽⁶³⁾. Per questo motivo, si consiglia di eseguire sempre la diagnosi prenatale nelle gravidanze di embrioni trasferiti in utero dopo PGD.

Prima di sottopersi a PGD le coppie dovrebbero conoscere le probabilità che hanno di avere un figlio sano e HLA identico al fratello malato. Da un punto di vista teorico, ci sono 3 possibilità su 4 che un embrione non sia AF e 1 su 4 che sia perfettamente compatibile per l'HLA; in tal modo, la probabilità che un embrione sia sano e compatibile è di 3 su 16 (18,75%). In realtà, molto spesso sono necessari più cicli di fecondazione *in vitro* e PGD prima che possa nascere un bambino.

Le probabilità di successo sono influenzate da vari fattori, tra cui anche l'età della madre. In media, a ogni ciclo, le donne di età inferiore a 35 anni hanno maggiori possibilità (circa il 35%) rispetto a quelle con più di 40 anni (10% di probabilità di successo)⁽⁶⁴⁾.

In ogni centro dove si esegue la fecondazione *in vitro* e la PGD si conoscerà la rispettiva percentuale di successo, anche in relazione all'età e alle mutazioni AF, dati che dovrebbero essere a disposizione delle coppie che desiderano sottopersi a questa procedura.

I genitori dovrebbero anche essere informati su tutte le problematiche, tra cui quelle di tipo economico e emotivo, che rischiano di dover affrontare durante la PGD⁽⁶⁵⁾. Potrebbero essere necessari più trattamenti e visite mediche; ci si potrebbe trovare di fronte a scelte difficili, a dover affrontare problematiche legate ad aspetti religiosi e etici e bisogna essere preparati ad accogliere un nuovo membro in famiglia. Potrebbe verificarsi una condizione emozionale variabile, con momenti di grandi speranze alternati da periodi di disperazione⁽⁶⁶⁾. Anche le questioni morali e religiose potrebbero influire sul processo decisionale dei pazienti⁽⁶⁷⁾. Può essere utile discutere con altre coppie, che avendo già sperimentato la PGD possono fornire una descrizione realistica delle loro esperienze. Un toccante resoconto, intitolato *“Salvare Henry: Viaggio di una Madre”*⁽⁶⁸⁾, è stato scritto sul tema da una madre di un bambino con l'AF.

Le fasi principali del processo PGD sono le seguenti:

- Consultare un medico esperto di trapianti e un genetista medico.
- Conoscere i risultati dell'analisi di mutazione.
- Conoscere l'HLA dell'individuo con AF e dei suoi genitori (se possibile).
- Consultare il personale del centro dove sarà condotta la fecondazione *in vitro* e di quello affiliato per la PGD.
- Eseguire le indagini mediche richieste per la PGD.
- Eseguire la PGD e scegliere gli embrioni per l'impianto in utero e, se possibile, per la conservazione.
- Eseguire il test di gravidanza e la diagnosi prenatale.
- Raccogliere le cellule del sangue del cordone ombelicale.
- Eseguire i test genetici sul sangue del cordone ombelicale e del neonato.
- Trapiantare le cellule del codone ombelicate HLA compatibile nel fratello.

Conclusioni

La consulenza genetica è fondamentale per una completa valutazione dell'AF. Le famiglie dovrebbero rivolgersi a un consulente genetista, esperto in AF, consapevole delle numerose problematiche associate a questa difficile e rara malattia.

I test genetici sono complessi e in continua evoluzione. È molto importante identificare le cause genetiche della malattia perché da ciò può dipendere, soprattutto nei casi più gravi, la presa in carico del paziente.

Identificando le mutazioni, infatti, si possono adottare misure per lo screening dei tumori, scegliere di ricorrere a test genetici per la diagnosi prenatale o quella preimpianto. La decisione di procedere con lo screening di mutazioni, qualsiasi ne sia la procedura, dovrebbe essere a discrezione del paziente o del suo tutore.

I test genetici possono avere molti benefici ma anche rischi e limitazioni e, per questo, se e quando eseguirli è una scelta personale e informata. Chi ne fa richiesta dovrebbe, infatti, essere informato sull'impatto che i risultati di un test genetico possono avere sulle sue scelte riproductive e sulla possibilità di ottenere assicurazioni sulla vita o contributi per l'invalidità.

Queste problematiche devono essere discusse in modo approfondito con un consulente genetista, esperto in FA, perché una diagnosi non corretta o un'interpretazione errata dei risultati genetici può avere importanti ripercussioni sul paziente e sui suoi familiari.

Commissione del Capitolo

Erica Sanborn, MS, CGC*, and Heather Zierhut, PhD, MS, CGC*

*Presidente commissione

Bibliografia

1. National Society of Genetic Counselors. Genetic Counseling as a Profession. Available at: <http://www.nsgc.org/about/definition.cfm>. Accessed, 9/8/2008.
2. Riley BD, *et al.* (2012): Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*, 21: 151-61. doi: 10.1007/s10897-011-9462-x; PMID: 22134580.
3. Whitney MA, *et al.* (1993): A common mutation in the FACC gene causes Fanconi anaemia in Ashkenazi Jews. *Nat Genet*, 4: 202-205.
4. Verlander PC, *et al.* (1995) Carrier frequency of the IVS4 + 4 A→T mutation of the Fanconi anemia gene FAC in the Ashkenazi Jewish population. *Blood*, 86: 4034-4038.
5. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. (1996); Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*, 14:185-187. PMID: 8841191.
6. Castella M, *et al.* (2011): Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations. *Blood*, 117: 3759-3769. doi: 10.1182/blood-2010-08-299917; PMID: 21273304; PMCID: PMC3083295.
7. Auerbach AD, *et al.* (2003): Spectrum of sequence variation in the FANCG gene: An international Fanconi anemia registry (IFAR) study. *Hum Mutat*, 21: 158-168.
8. de Vries Y, *et al.* (2012): A Dutch Fanconi anemia FANCC founder mutation in Canadian Manitoba Mennonites. *Anemia*, 2012: 865170. doi: 10.1155/2012/865170; PMID: 22701786; PMCID: PMC3372307.
9. Tamary H, *et al.* (2000): Fanconi anaemia group A (FANCA) mutations in Israeli non-Ashkenazi Jewish patients. *Br J Haematol*, 111: 338-343. PMID: 11091222.
10. Yagasaki H, *et al.* (2004): Identification and characterization of novel mutations of the major Fanconi anemia gene FANCA in the Japanese population. *Hum Mutat*, 24:481-490. PMID: 15523645.
11. Futaki M, *et al.* (2000): The IVS4 + 4 A to T mutation of the Fanconi anemia gene FANCC is not associated with a severe phenotype in Japanese patients. *Blood*, 95: 1493-1498.
12. Yagasaki H, *et al.* (2003): Two common founder mutations of the Fanconi anemia group G gene FANCG/XRCC9 in the Japanese population. *Hum Mutat*, 21: 555.
13. Park J, *et al.* (2012): FANCA and FANCG are the major Fanconi anemia genes in the Korean population. *Clin Genet*, doi: 10.1111/cge.12042; PMID: 23067021.
Hartmann L, *et al.* (2010): Correct mRNA processing at a mutant TT splice donor in FANCC ameliorates the clinical phenotype in patients and is enhanced by delivery of suppressor U1 snRNAs. *Am J Hum Genet*, 87: 480-493. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.08.016.; PMID: 20869034; PMCID: PMC2948791.
14. Rosendorff J, Bernstein R, Macdougall L, Jenkins T. (1987): Fanconi anemia: Another disease of unusually high prevalence in the Afrikaans population of South Africa. *Am J Med Genet*, 27: 793-797.
15. Tipping AJ, *et al.* (2001): Molecular and genealogical evidence for a founder effect in fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *PNAS*, 98: 5734-5739.
16. Morgan NV, *et al.* (2005): A common Fanconi anemia mutation in Black populations of sub-saharan Africa. *Blood*, 105: 3542-3544.
17. Callén E. (2005): A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. *Blood*, 105 (5): 1946-1949. PMID: 15522956.
18. Kalb R, *et al.* (2007): Hypomorphic mutations in the gene encoding a key Fanconi anemia protein, FANCD2, sustain a significant group of FA-D2 patients with severe phenotype. *Am J Hum Genet*, 80: 895-910. PMID: 17436244; PMCID: PMC1852747.

19. Rosenberg PS, Tamary H, Alter BP. (2011): How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi anemia in the United States and Israel. *Am J Med Genet A*, 155A (8): 1877-1883. doi: 10.1002/ajmg.a.34087; PMID: 21739583; PMCID: PMC3140593.
20. Ameziane N, *et al.* (2008): Genetic subtyping of Fanconi anemia by comprehensive mutation screening. *Hum Mutat*, 29: 159-166.
21. Ameziane N, *et al.* (2012): Diagnosis of Fanconi anemia: mutation analysis by next-generation sequencing. *Anemia*, 2012: 132856. doi: 10.1155/2012/132856; PMID: 22720145; PMCID: PMC3374947.
22. Knies K, *et al.* (2012): Genotyping of fanconi anemia patients by whole exome sequencing: advantages and challenges. *PLoS One*, 7: e52648. doi: 10.1371/journal.pone.0052648; PMID: 23285130; PMCID: PMC3527584.
23. Ellis NA, Offit K. (2012): Heterozygous mutations in DNA repair genes and hereditary breast cancer: a question of power. *PLoS Genet*, 8: e1003008. doi: 10.1371/journal.pgen.1003008.
24. Ellis NA, Offit K. (2012): Heterozygous mutations in DNA repair genes and hereditary breast cancer: a question of power. *PLoS Genet*, 8: e1003008. doi: 10.1371/journal.pgen.1003008.
25. Morales JF, Song T, Auerbach AD, Wittkowski K (2008): Phenotyping genetic diseases using an extension of mu-scores for multivariate data. *Stat Appl Genet Mol Biol*, 7: Article 19. doi: 10.2202/1544-6115.1372; PMID:18597665.
26. Howlett NG, *et al.* (2002): Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science*, 297: 606-609.
27. Hirsch B, *et al.* (2004): Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood*, 103: 2554-2559.
28. Offit K. (2006): BRCA mutation frequency and penetrance: New data, old debate. *J Natl Cancer Inst*, 98: 1675-1677.
29. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC. (2007): Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2. *J Med Genet*, 44: 1-9.
30. Wagner JE, *et al.* (2004): Germline mutations in BRCA2: Shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood*, 103: 3226-3229.
31. Reid S, *et al.* (2007): Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*, 39: 162-164.
32. Fairve L, *et al.* (2000): Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood*, 96: 4064-4070.
33. Kutler DI, *et al.* (2003): A 20-year perspective on the international Fanconi anemia registry (IFAR). *Blood*, 101: 1249-1256.
34. Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Auerbach AD. (1997): Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: An International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*, 90: 105-110.
35. Yamashita T, *et al.* (1996): Clinical variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated Fanconi anemia complementation group C polypeptide with partial activity. *Blood*, 87: 4424-4432. PMID: 8639804.
36. Borry P, Fryns JP, Schotmans P, Dierickx K. (2006): Carrier testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Eur J Hum Genet*, 14:133-138. PMID: 16267502.
37. Berwick M, *et al.* (2007): Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer. *Cancer Res*, 67: 9591-9596.

38. Seal S, *et al.* (2006): Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*, 38: 1239-1241.
39. Rahman N, *et al.* (2007): PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet*, 39: 165-167.
40. The Breast Cancer Linkage Consortium (1999): Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 91: 1310-1316.
41. Castro E, *et al.* (2013): Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 31 (14): 1748-1757. doi: 10.1200/JCO.2012.43.1882, PMID: 23569316.
42. The Breast Cancer Linkage Consortium (1991): Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 91: 1310-1316.
43. Easton D. (1999): Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 91: 1310-1316.
44. NCCN Guidelines, Genetic and Familial High-Risk Breast and Ovarian Cancer. Available at: <http://www.nccn.org/index.asp>. Accessed: 3/15/2013.
45. Tischkowitz M, *et al.* (2012): Rare germline mutations in PALB2 and breast cancer risk: a population-based study. *Hum Mutat*, PMID: 22241545.
46. Erkko H, *et al.* (2008): Penetrance analysis of the PALB2 c.1592delT founder mutation. *Clin Cancer Res*, 14: 4667-4671.
47. Jones S, *et al.* (2009): Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science*, 324:217. doi: 10.1126/science.1171202; PMID: 19264984.
48. Slater EP, *et al.* (2010) PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet*, 78:490-494. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01425.x.; PMID: 20412113.
49. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, Greilac S, Neuhausen SL. (2011): Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat*, 126: 771-778. doi: 10.1007/s10549-010-1195-2; PMID: 20927582.
50. Rafnar T, *et al.* (2011): Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet*, 43: 1104-1107. doi: 10.1038/ng.955.; PMID: 21964575.
51. Kote-Jarai Z, *et al.* (2009): A recurrent truncating germline mutation in the BRIP1/FAN-CJ gene and susceptibility to prostate cancer. *Br J Cancer*, 100:426-430. doi: 10.1038/sj.bjc.6604847; PMID: 19127258.
52. Neveling K, Endt D, Hoehn H, Schindler D. (2009): Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia. *Mutat Res*, 668: 73-91. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.05.006.
53. Vaz F, *et al.* (2010): Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet*, 42: 406-409. doi: 10.1038/ng.570; PMID: 20400963.
54. Osorio A, *et al.* (2012): Predominance of pathogenic missense variants in the RAD51C gene occurring in breast and ovarian cancer families. *Hum Mol Genet*, 21: 2889-2898. doi: 10.1093/hmg/ddt115; PMID: 22451500.
55. Coulet F, *et al.* (2012): Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clin Genet*, doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01917.x, PMID:22725699.
56. Kim Y, *et al.* (2011): Mutations of the SLX4 gene in Fanconi anemia. *Nat Genet*, 43: 142-6. doi: 10.1038/ng.750; PMID: 21240275.
57. Stoepker C, *et al.* (2011): SLX4, a coordinator of structure-specific endonucleases, is mutated in a new Fanconi anemia subtype. *Nat Genet*, 43:138-141. doi: 10.1038/ng.751; PMID: 21240277.
58. Landwehr R, *et al.* (2011): Mutation analysis of the SLX4/FANCP gene in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 130:1021-1028. doi: 10.1007/s10549-011-1681-1; PMID: 21805310.

59. Catucci I, *et al.* (2012): Sequencing analysis of SLX4/FANCP gene in Italian familial breast cancer cases. *PLoS One*, 7:e31038. doi: 10.1371/journal.pone.0031038; PMID: 22383991.
60. Fernández-Rodríguez J. (2012): Analysis of SLX4/FANCP in non-BRCA1/2-mutated breast cancer families. *BMC Cancer*, 12: 84. doi: 10.1186/1471-2407-12-84; PMID: 22401137.
61. Bakker JL, *et al.* (2013): Analysis of the novel fanconi anemia gene SLX4/FANCP in familial breast cancer cases. *Hum Mutat*, 34: 70-73. doi: 10.1002/humu.22206; PMID: 22911665.
62. de Garibay GR, *et al.* (2012): Low prevalence of SLX4 loss-of-function mutations in non-BRCA1/2 breast and/or ovarian cancer families. *Eur J Hum Genet*, doi: 10.1038/ejhg.2012.268; PMID: 23211700.
63. Harton G, *et al.* (2011): ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Hum Reprod*, 26: 14-24. doi: 10.1093/humrep/deq229; PMID: 20966460.
64. Division of Reproductive Health (2009): ART cycles using fresh, nondonor eggs or embryos. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control, Assisted Reproductive Technology.
65. Hershberger PE, Pierce PF (2010): Conceptualizing couples' decision making in PGD: emerging cognitive, emotional, and moral dimensions. *Patient Educ Couns*, 81: 53-62. doi: 10.1016/j.pec.2009.11.017.
66. Karatas JC, *et al.* (2010): Women's experience of pre-implantation genetic diagnosis: a qualitative study. *Prenat Diagn*, 30: 771-777. doi: 10.1002/pd.2542; PMID: 20661891.
67. Zierhut HA, MacMillan ML, Wagner JE, DM Bartels (2013): More than 10 years after the first 'savior siblings': parental experiences surrounding preimplantation genetic diagnosis. *J Gen Counsel*, 22:594-602.
68. Strongin L. (2010): Saving Henry. *Hyperion*, 288 pp.

Problematiche psicosociali

Introduzione

Ogni famiglia che si confronta con una diagnosi di Anemia di Fanconi (AF) affronta delle sfide riguardo la malattia, nell'affrontare lo sconvolgimento emotivo della notizia di assumersi la responsabilità di organizzare la presa in carico medica del proprio figlio. Una diagnosi di AF spesso cambia gli equilibri familiari, richiede che i genitori prendano decisioni importanti riguardo la salute del figlio che implicano la comprensione dei diversi aspetti di una malattia complessa con diverse opzioni di trattamento. Nonostante ogni malattia grave nell'infanzia possa isolare una famiglia dalla comunità, l'isolamento è più probabile con una condizione rara come l'AF. La sfida è per i membri della famiglia che devono bilanciare le loro emozioni con l'organizzazione della presa in carico medica del bambino, circondandosi di una comunità di supporto, mantenendo la speranza e continuando a vivere alcuni aspetti della normale vita di famiglia.

L'AF presenta diverse problematiche per le famiglie che dipendono dal livello di sviluppo del paziente e dal grado di progressione della malattia. Il numero di bambini con AF, il numero di fratelli non affetti e la loro età possono inoltre influenzare i bisogni e le emozioni di ogni famiglia.

Questo capitolo descriverà le tappe del percorso delle famiglie con AF, così come le sfide uniche affrontate dai genitori, dai fratelli, dai partners e dai bambini malati stessi.

Questo capitolo discuterà inoltre le problematiche psicosociali legate ad ogni tappa, compreso il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) e la fine della vita.

Le tappe del percorso con l'AF

Vivere nell'incertezza e prepararsi per un furto impegnativo con le complessità mediche dell'AF, mentre si aiuta il proprio figlio ad accogliere la vita e a creare i propri sogni, la propria carriera, i progetti futuri e la speranza di un percorso di vita longevo, coinvolge le famiglie in un percorso unico e pieno di sfide.

Questo percorso può essere composto di dolore, perdite e incertezze, ma per le famiglie è importante considerare che il decorso dell'AF è costantemente in cambiamento e c'è uno scenario sempre più ottimistico dopo l'impatto della diagnosi iniziale.

Prima che la diagnosi di AF venga confermata, la famiglia vive con la speranza che la diagnosi proposta non sia quella giusta. Il momento della diagnosi si può

considerare una crisi emozionale, un periodo di transizione. Occorre tempo prima che i genitori si riprendano dallo shock e passino a una modalità di comportamento più attiva nell'affrontare il problema.

Al momento della diagnosi o subito dopo, i genitori dei bambini con AF possono iniziare ad affrontare discussioni difficili riguardanti i farmaci o le altre opzioni di trattamento. Le famiglie necessitano dell'accesso a informazioni aggiornate e chiaramente presentate, per essere aiutate a vivere con questa malattia e a prendere delle decisioni con le quali si sentono a loro agio. Inoltre, è necessario che le si aiuti a riflettere sulle loro scelte e sulle implicazioni di tali scelte. I genitori, in particolare, si confrontano con un certo numero di incertezze al momento della diagnosi: "Sarà necessario per il bambino essere sottoposto a un trapianto, probabilmente da un fratello HLA identico? ⁽¹⁾ Potranno avere una diagnosi prenatale o una tipizzazione HLA per le future gravidanze?".

Una volta che la diagnosi è stata ben stabilita, molte famiglie alternano dei momenti di calma a momenti più complicati. I bambini con AF possono essere stabili o asintomatici per lunghi periodi della loro vita. Come inizialmente descritto nel testo *La Sindrome di Damocle*⁽²⁾, molti genitori hanno la sensazione di essere costantemente in attesa della crisi successiva⁽³⁾.

Le famiglie possono necessitare di aiuto a rafforzare la loro abilità a vivere ogni giorno come il più pieno. Rifinire questa abilità è essenziale, come imparare a focalizzarsi su attività diverse dalla malattia, cosa che è una strategia efficace per affrontare giorno per giorno la malattia.

I momenti al di fuori delle crisi mediche sono da considerarsi occasioni per la famiglia per godersi la vita, progettare il futuro ed essere consapevoli delle opzioni di trattamento principali.

Le informazioni raccolte durante i periodi più tranquilli aiuteranno le famiglie a sentirsi preparate in caso le condizioni del loro bambino peggiorassero e si ponesse la necessità di considerare alter opzioni di trattamento. L'educazione e una forte rete di supporto responsabilizzano i membri della famiglia e li rendono capaci di andare avanti con i comportamenti necessari durante le crisi emozionali, quando i sentimenti di scoraggiamento e immobilizzazione possono prevalere.

Per molte delle scelte mediche difficili che devono affrontare i genitori e i bambini con AF, non c'è più modo di tornare indietro. Per questo motivo, le decisioni maggiori richiedono che le famiglie e i pazienti più grandi di età conoscano tutto prima di prendere la decisione. Non solo le famiglie dovrebbero avere il tempo di apprendere le diverse opzioni di trattamento, ma dovrebbero anche avere l'opportunità di integrare le informazioni, riflettere e accettare le scelte che hanno fatto.

In alcuni casi, le famiglie devono prendere decisioni circa procedure e protocolli sperimentali. Le famiglie possono sperimentare la vulnerabilità e l'ansia quando apprendono che stanno percorrendo un cammino che pochi hanno percorso in precedenza.

Il percorso dei genitori con AF

Strategie nell'affrontare la diagnosi e la malattia

In ogni famiglia, i genitori possono affrontare separatamente e molto differentemente la diagnosi e il decorso dell'AF. Un genitore può preferire apprendere il più possibile per creare un piano strategico per il futuro, mentre l'altro può preferire focalizzarsi su ogni singolo momento e non proiettarsi al futuro. Un genitore può avere bisogno di parlare e piangere, un altro può non essere a suo agio nell'esprire le proprie emozioni. Le differenze nell'affrontare il problema dovrebbero essere riconosciute affinché ogni genitore sia supportato in base ai propri punti di forza, alla propria interiorità e alle proprie abilità durante il corso della malattia. Queste differenze possono creare o aggravare i conflitti di coppia, in particolare se la relazione era già fragile prima della diagnosi di AF. In alternativa, alcune coppie riferiscono che la grandezza della malattia li ha aiutati a creare relazioni più forti.

Molti genitori sono ansiosi e depressi all'inizio, incerti su cosa aspettarsi. Le abilità a gestire queste emozioni, prendere decisioni, continuare la vita normale e godersela possono non essere presenti inizialmente, ma sono obiettivi che devono essere raggiunti con il tempo. Il supporto psicosociale può assistere le famiglie che sono in difficoltà di fronte alle loro risposte emozionali, è importante incoraggiare i genitori a chiedere aiuto quando riconoscono di averne bisogno.

Essere aggiornati sul crescente insieme di conoscenze sull'AF ed i suoi potenziali trattamenti può aiutare i genitori a sentirsi tranquilli, concentrati e ben inquadrati. Parlare con altri genitori, capire i processi decisionali e ottenere supporto può aiutare i genitori a mantenere l'equilibrio emozionale di cui necessitano.

Cosa possono fare i genitori

- Riconoscere che nel loro bambino (e nella loro famiglia) c'è molto di più dell'AF.
- Cercare di godere delle normali attività familiari, incoraggiare i sogni del loro bambino per il futuro, soddisfare i bisogni emozionali degli altri fratelli e celebrare ogni progresso, non importa quanto piccolo.
- Iscriversi ai gruppi di support online del FARF per l'AF.
- Partecipare agli eventi organizzati dal FARF e da altre organizzazioni.
- Diventare esperti di AF, dei suoi trattamenti e delle opzioni per il futuro, come la diagnosi genetica pre-impianto (PGD).
- Familiarizzare con le tecniche di accadimento dei bambini con malattie croniche.
- Stabilire relazioni forti e collaborative con medici esperti.
- Imparare come spiegare le caratteristiche dell'AF a operatori sanitari non esperti, educatori e altri nel rispetto del bisogno di privacy di ogni famiglia.
- Chiedere per il proprio figlio il meglio in istruzione, cure mediche e in altri campi.
- Riconoscere i segni della depressione e dell'ansia, e cercare supporto emozionale quando il genitore o la famiglia lo richiede.

Le informazioni e i supporti sono facilmente disponibili dal Fanconi Anemia Research Found (FARF) attraverso il suo sito internet, le pagine Facebook, l'e-group, i materiali per le famiglie e la comunicazione con lo staff FARF. Queste risorse soddisfano i bisogni in divenire e mutevoli dei bambini, adolescenti, giovani adulti e adulti con AF e delle loro famiglie. Per diversi anni, il FARF ha organizzato un meeting annuale per le famiglie al Camp Sunshine, sul lago Sebago a Casco, Maine (<http://www.campsunshine.org>). Il meeting prevede sessioni educative, presentazioni circa gli studi in corso, supporto psicosociale e momenti ricreativi.

I gruppi di supporto offrono ai genitori l'opportunità di essere genitori: confrontare i propri figli con altri bambini, stare in compagnia di altri genitori in situazioni simili, scambiarsi informazioni, unirsi alla lotta contro l'AF e divenire più forti di fronte alla malattia. Facebook, I siti CaringBridge, le CarePages, e altri social media creano una connessione globale fra le famiglie colpite dall'AF. Talvolta, gli individui possono sentirsi travolti dal coinvolgimento emotivo verso gli altri e dall'eccessiva quantità di tempo passata su internet; quando ciò accade, è importante riconoscere i propri limiti e fare una pausa se necessario.

I genitori possono essere erroneamente percepiti come aggressivi quando pretendono il meglio per gli interessi del loro figlio. Possono esserci dei momenti in cui le famiglie e i medici non sono d'accordo sulle opzioni o le alternative di trattamento (ad esempio l'indicazione al trapianto, l'uso di androgeni, o altre terapie). I professionisti coinvolti nella cura del paziente devono lavorare per prendere la migliore decisione *con* e non *per* le famiglie. Questa strategia aiuterà a ridurre la possibilità di future rimpianti per le famiglie e il personale sanitario.

Le relazioni che si creano con i medici possono essere di enorme valore e significato per le famiglie colpite dall'AF. La qualità di queste relazioni spesso influenza l'intera esperienza della famiglia riguardo la malattia. Aiutando le famiglie a vivere il decorso della malattia e a ragionare sulle decisioni, i medici le aiutano a vivere con l'AF sentendosi parte di un sistema più ampio piuttosto che isolati e soli.

I genitori, le persone che si prendono cura del bambino e gli altri membri della famiglia diventano davvero esperti di AF. Possono acquisire un enorme numero di informazioni mentre partecipano alle loro esigenze mediche e gestiscono tutte le altre attività della famiglia. Non è sorprendente che quando i genitori di bambini con AF sono interrogati su ciò che hanno imparato circa loro stessi o i loro figli dal momento della diagnosi, affermano che hanno imparato quanto forti e capaci siano loro stessi e i loro figli⁽⁴⁾. I genitori descrivono di avere una maggiore capacità di apprezzare le cose che fanno con i loro figli e spesso parlano di una nuova abilità nel vivere ogni giorno come il loro giorno più pieno.

La genitorialità in una famiglia con AF

Quando ad un bambino è diagnostica una condizione che lo pone a rischio di vita, le preoccupazioni circa il suo futuro stesso cambiano le normali abitudini e

i normali istinti genitoriali. Questi cambiamenti possono colpire profondamente la relazione genitore-figlio e possono andare avanti in maniera indefinita in caso di malattie croniche come l'AF. I genitori possono rivolgersi al medico per un supporto nel ristabilire i normali pattern di genitorialità, una volta che la crisi della diagnosi è superata, i medici possono inoltre dare aiuto quando un bambino inizia ad agire e a mostrare sintomi di comportamenti di esternalizzazione come fare i capricci o ribellarsi. Impostare dei limiti e una certa struttura di comportamento fa sentire i bambini accuditi, sicuri e protetti. L'eccessivo permissivismo da parte dei genitori che sono spaventati o tristi (o una genitorialità disconnessa e inconsistente da parte di quei genitori che soffrono di depressione) involontariamente comunica ai bambini che il loro comportamento non è importante.

Consigli dei giovani adulti con AF per i genitori

- Non sprecate il tempo a preoccuparvi di cosa accadrà in futuro. Se comunque accadrà, non ha senso preoccuparsene nel presente.
- Non sentitevi in colpa o responsabili della malattia. Non siete da biasimare!
- Non state iperprotettivi.
- Non dimenticate che anche i miei fratelli hanno bisogno della vostra attenzione e del vostro supporto.

La genitorialità nei confronti dei figli senza AF (e decidere se concepire un altro figlio come potenziale donatore di cellule staminali) può essere anche emotivamente impegnativo. Attraverso un processo noto come diagnosi genetica pre-impianto (PGD), i genitori possono determinare le caratteristiche genetiche dell'embrione prima che sia impiantato attraverso la fecondazione *in vitro*. Con i recenti progressi di questa tecnica, molte famiglie hanno intenzione di provare ad avere un figlio senza AF che sia HLA compatibile con il fratello malato e possa essere quindi donatore di cellule staminali per quest'ultimo. Questo processo può essere sfinente finanziariamente, emotivamente e fisicamente e, in alcuni casi, può consumare tutte le risorse.

I tentativi falliti di PGD sono deludenti e in grado di creare altri conflitti per la famiglia, come l'opzione di trattamento rappresentata dall'avere un altro figlio può essere molto fragile, stare in bilico.

I tentativi PGD di successo, creano un'insolita dicotomia in cui la famiglia anticipa il trapianto e la nascita di un bambino contemporaneamente. Parlare delle loro preoccupazioni con altre famiglie che hanno tentato la PGD può aiutare le famiglie a mitigare le emozioni intense che possono verificarsi durante questo periodo. I genitori che sono al di là dell'età fertile e non in grado di beneficiare della PGD possono sperimentare il rimorso riguardante il fatto che questa tecnica non è stata perfezionata negli anni precedenti quando potevano essere in grado di utilizzarla.

Fratelli in una famiglia con AF

Fratelli non affetti di un bambino con AF

I fratelli si prendono cura e si preoccupano molto dei loro fratelli malati e, per molti bambini, l'universo è definito dal loro ruolo sia come un fratello maggiore o minore o sorella. I fratelli di un bambino con AF sperimentano le loro uniche preoccupazioni, qualcuna visibile ad altre persone e qualcuna invisibile. Essi possono sentirsi in colpa che la malattia ha colpito il fratello e non loro, oppure possono sentire che sono meno importanti, perché non sono sempre al centro dell'attenzione. I fratelli di bambini affetti da malattie letali spesso hanno le stesse risposte emotive alla malattia dei fratelli malati.

Cosa possono fare i fratelli

- Ponete domande quando non capite.
- Passate del tempo da solo con i tuoi genitori.
- Riconoscete che siete unici, importanti e preziosi per i vostri genitori anche se a volte sembrano distratti.
- Se lo desiderate, chiedete come si può aiutare e partecipare più attivamente alla cura di vostro fratello.
- Imparate a spiegare l'AF ai coetanei curiosi pur rispettando il vostro bisogno di privacy.
- Riconoscete quando voi o gli altri vi sentite tristi, spaventati, o confusi. Segnalate ad altri come vi sentite!

Tristezza, ansia, gelosia e senso di colpa sono emozioni comuni sperimentate dai fratelli⁽⁵⁾. Fornire l'opportunità di esprimere queste emozioni, mantenendo le linee di comunicazione aperte e imparare come elaborare l'esperienza può aiutare i fratelli a lavorare sulle loro risposte emotive e trovare il loro posto nel sistema familiare. È importante per le famiglie considerare i sentimenti e gli interrogativi dei figli non malati. I fratelli sono più in grado di crescere bene quando possono trascorrere del tempo da soli con i loro genitori, quando sono state fornite loro conoscenze mediche in accordo con il loro livello di sviluppo e quando sentono che veramente sono parte integrante della famiglia⁽⁶⁾.

I fratelli beneficiano dell'avere una persona che si prenda cura di loro in modo costante nel corso della loro vita, soprattutto nei periodi in cui il loro fratello con AF è ricoverato in ospedale.

Le percezioni delle cure mediche richieste dai loro fratelli potrebbero essere più spaventose o più idealizzate rispetto alla realtà. Invitare il fratello ad essere parte della routine dell'ospedale può essere utile e può migliorare la capacità del fratello di far fronte alla situazione.

I fratelli non affetti di bambini con AF di solito sono testati per la loro idoneità come donatori in caso il trapianto dovesse diventare una possibilità. Le famiglie devono fare ogni tentativo per apprezzare il percorso emotivo del fratello donatore, percorso che può essere sensibilmente diverso se il fratello è compatibile o no, o se il trapianto ha successo o meno. Informazioni adeguate all'età e il supporto emotivo sono essenziali durante tutto il processo. I donatori di cellule staminali vivono la loro esperienze, che ha bisogno di essere ascoltata e riconosciuta.

Più bambini della stessa famiglia con AF

Le relazioni già complesse fra fratelli sono ulteriormente complicate quando a più di un bambino in famiglia è stata diagnosticata l'AF. L'esperienza di ogni bambino affetto avrà il proprio impatto sugli altri bambini colpiti. I fratelli non affetti possono essere portatori di AF, cosa che crea ancora un'altra problematica, spesso inespressa, nelle relazioni familiari, soprattutto quando raggiungono età fertile. È importante che i fratelli colpiti e non colpiti abbiano l'opportunità di parlare tra di loro e con i loro genitori. Le relazioni fra fratelli possono essere tra le più forti nella vita e hanno bisogno di essere coltivate e nutritte.

Il percorso di un bambino con l'AF

Spiegare l'AF ad un bambino

Il modo in cui i genitori accettano ed affrontano la malattia influenzerà il modo in cui i bambini con FA crescono e si adattano. Se i genitori creano un ambiente che permette le domande, le discussioni e l'espressione di sentimenti, i bambini si sentiranno liberi di chiedere loro informazioni circa la malattia e le loro opzioni di trattamento e diventeranno attivi partecipanti nella gestione della loro malattia⁽⁷⁾.

Cosa può fare un bambino con AF

- Poni domande quando non capisci.
- Sii coinvolto in attività che ti piacciono.
- Riconosci che sei unico, importante e prezioso e ricorda che c'è molto di più in te a parte l'AF.
- Impara a spiegare l'AF ai coetanei curiosi pur rispettando il tuo bisogno di privacy.
- Se ti senti pronto, chiedi come si può diventare più indipendente e coinvolto nella tua assistenza sanitaria.
- Riconosci quando tu o gli altri vi sentite tristi, spaventati, o confusi.
- Segnala ad altri come ti senti!

I bambini spesso sanno molto di più su ciò che sta accadendo rispetto a quanto gli adulti possono immaginare. In aggiunta a ciò che è stato detto, i bambini raccolgono informazioni dalle conversazioni che si svolgono nel loro ambiente, possono avere interazioni indipendenti con gli operatori sanitari e supporre cose dal clima emotivo che li circonda. I bambini potranno porre domande quando vogliono sapere qualcosa su un problema particolare, ma spesso evitano di porre domande alle quali non vogliono risposte o alle quali non hanno ottenuto risposte in passato. I bambini sono buoni regolatori della loro conoscenza di base, fornendo spunti per gli adulti intorno a loro in ogni circostanza. Una volta che i bambini sono in grado di leggere e avere accesso a Internet, spesso effettuano ricerche on-line sulla loro malattia.

Una delle principali preoccupazioni dei genitori è come e quando parlare ai figli dell'AF. Ad ogni stadio di sviluppo, i bambini hanno bisogno di spiegazioni appropriate all'età riguardanti la loro diagnosi e il trattamento. Queste spiegazioni devono crescere nella complessità di pari passo con la crescita del bambino. L'informazione data regolarmente al bambino sarà utile a migliorare la sua capacità di comprendere la malattia e a stabilire relazioni di fiducia. Quando diventa più grande e i problemi di salute emergono, le basi impostate negli anni precedenti saranno importanti per incoraggiare gli individui affetti a contare sulle risposte e i consigli degli operatori sanitari. Fornire ai bambini conoscenze pratiche circa l'AF può aiutarli capire cosa sta succedendo nei loro corpi e perché un determinato trattamento o test medico sono necessari. Quest'informazione costruisce la fiducia e impegna il bambino ad essere partecipante attivo del proprio percorso di cura.

Problematiche riguardanti la scuola

La scuola è un ambiente "normalizzante" potente per i bambini. L'apprendimento è stato chiamato il "lavoro" dell'infanzia e porta la struttura e il significato alle vite dei bambini.

Ambienti educativi di sostegno possono fare una grande differenza in termini di qualità di vita del bambino costruendo la fiducia e la speranza e migliorando le competenze nei domini cognitivi, sociali ed emotivi. L'interruzione della frequenza scolastica, o la compromissione delle prestazioni di un bambino a scuola, possono essere molto disorientanti e dirompenti.

Dare priorità alla scolarità per bambini con AF, quando dal punto di vista medico si può frequentare la scuola, aiuta i bambini e i genitori a mantenere una struttura di normalità e la speranza per il futuro.

I bambini con AF possono affrontare sfide uniche nella scuola. Alcuni possono avere problemi cognitivi che richiedono particolare attenzione. Altri possono non avere problemi noti, ma potrebbe essere necessaria assistenza extra a causa delle assenze legate alla malattia. Altri possono avere limitazioni fisiche e potrebbe essere necessario un sostegno supplementare. La scuola è spesso il contesto dove i bambini con AF possono iniziare a sentire che sono

diversi dagli altri, se le differenze derivano da assenze frequenti, incapacità di partecipare alle attività, o altre differenze percepite. I bambini possono avere bisogno di aiuto per imparare ad adattarsi, rispondere, e creare legami con i loro coetanei.

Le caratteristiche visibili dell'AF, come la bassa statura o l'assenza del pollice, ricordano costantemente al mondo esterno che un bambino con AF è diverso.

A tutte le età, le differenze fisiche e di altra natura possono isolare i bambini con AF dai loro coetanei e li inducono a sentire ansiosi, isolati, o depressi. Queste emozioni possono incidere sulla loro autostima e la loro capacità di concentrarsi su obiettivi adatti alla loro età. I bambini hanno bisogno di essere in grado di confidarsi con i loro genitori e gli altri quando si sentono fisicamente o socialmente limitati dall'AF; una consulenza può essere di grande aiuto in questi momenti.

L'Anemia di Fanconi è comunemente associata ad una gamma di problemi neurologici e di sviluppo caratterizzati da una lieve a una significativa compromissione, come il deficit di attenzione e iperattività (ADHD), difficoltà di apprendimento e ritardo dello sviluppo⁽⁸⁾. Inoltre, i trattamenti per l'AF, come gli steroidi anabolizzanti e il trapianto, possono influenzare lo sviluppo cognitivo, l'umore e il comportamento. Ogni bambino con AF con problemi di apprendimento o comportamentali a scuola dovrebbe essere formalmente valutato con un piano educativo individualizzato (PEI) attraverso il sistema educativo pubblico. I centri di trattamento spesso forniscono valutazioni complete e raccomandazioni accademiche specifiche che gli insegnanti e gli amministratori a scuola possono seguire per personalizzare il progetto educativo del bambino. I bambini di solito hanno delle difficoltà a scuola dopo il trapianto e il team che si occupa del trapianto dovrebbe aiutare i pazienti e le famiglie ad essere inseriti in un sistema di istruzione speciale e ad avere tutte le altre risorse necessarie per ottimizzare l'adattamento del bambino e il successo. Gli assistenti sociali, i case managers, gli psichiatri infantili, gli psicologi, e i neuropsicologi possono aiutare le famiglie.

Crescere con l'AF

I bambini in età scolare sviluppano relazioni sempre più forti con i loro coetanei quando cominciano a differenziare loro stessi dalle loro famiglie. Le limitazioni fisiche che richiedono ai bambini con AF di rimanere dipendenti dai loro genitori possono influenzare la portata delle loro attività sociali. Ogni bambino e la famiglia devono imparare a trovare un equilibrio nelle relazioni sociali e familiari che consenta un mix di indipendenza e dipendenza, accudimento e differenziazione.

I bambini con AF sono sempre esposti a esperienze difficili a causa della natura della malattia. Affrontano più ricoveri e trattamenti medici e possono essere esposti alla morte di fratelli o altri bambini con AF. Questi bambini possono quindi arrivare a comprendere e affrontare le questioni riguardanti morte con cui gli adulti non possono sentirsi completamente a proprio agio. Sebbene

i genitori possono lavorare duro per “rendere normale” la vita dei loro figli, i pazienti con AF vivono esperienze uniche e si confrontano con il concetto di morte in età più precoce rispetto agli altri bambini. Così, i bambini con AF sembrano spesso più maturi per la loro età e spesso hanno atteggiamenti più complicati rispetto ai loro coetanei per quanto riguarda le questioni di malattia e di morte. Questi bambini possono anche apprezzare la vita più di altri che incontrano. Tuttavia, alcuni bambini sperimentano una disconnessione tra quello che capiscono e come far fronte a ciò che sperimentano nella realtà. Un ambiente di sostegno attivo e la discussione aperta sono utili per i bambini, ma può diventare complicato se gli adulti non riconoscono la necessità di tali discussioni.

Durante l’adolescenza, sfidare le regole è adatto all’età e, a volte, favorisce la crescita emotiva. Permette ai ragazzi di affermarsi come individui e iniziare a imparare ad assumersi la responsabilità delle loro azioni. Per gli adolescenti con AF, tuttavia, questo può essere un momento di ribellione contro le “regole” della malattia. I giovani adulti a volte smettono di assumere i farmaci e si dedicano ad attività che devono essere scoraggiate, come esporsi al sole, bere alcolici e fumare. L’adesione ai trattamenti farmacologici è un problema serio e dovrebbe essere data particolare attenzione a questa fase di sviluppo, come ai comportamenti che aumentano il rischio di cancro. Per gli adolescenti che possono già sentirsi socialmente isolati prima di assumere comportamenti non disadattativi, ma adeguati alla loro età, tutto questo può porre ulteriori problemi psicosociali. Durante gli anni dell’adolescenza, l’aggregazione con gruppi di coetanei con l’AF può combattere i comportamenti non appropriati, come possono aiutare i consigli degli adulti con AF-soprattutto se possono ricordare e condividere le proprie esperienze adolescenziali.

Man mano che i bambini con AF crescono, dovrebbero essere coinvolti attivamente nell’assenso, nel consenso, e nella partecipazione alle decisioni sulle loro cure mediche. Durante questa transizione, i genitori possono sentirsi un po’ sollevati dal fatto che prendono le decisioni *con*, piuttosto che *per* i loro figli. Tuttavia, molti genitori hanno espresso ansia circa la capacità dei propri figli a prendere complicate e importanti decisioni per se stessi quando diventano giovani-adulti.

Per alcuni giovani adulti, le decisioni mediche continueranno ad essere prese in collaborazione con i loro genitori; in alcuni casi, fattori cognitivi possono limitare la capacità di prendere decisioni del paziente giovane-adulto. Altri giovani adulti desidereranno la piena responsabilità. Quando questo accade, i genitori devono iniziare a fidarsi delle scelte del loro figlio ormai cresciuto. Questo periodo di crescita per la persona con AF diventa anche un tempo di crescita per i genitori e crea, occasionalmente dissonanza tra genitori e i loro figli.

Vivere con l’AF può essere un percorso lungo e difficile per molti bambini. Avere un proprio spazio per la crescita, a prescindere dai problemi medici, è una parte vitale dell’infanzia e prepara i bambini ad avere successo e motivazione nella vita. Responsabilizzare e rendere autonomo il bambino con AF aiuta la co-

noscenza di tutti i membri della famiglia e fa godere dei progressi del bambino, piuttosto che concentrarsi esclusivamente sull'AF. Celebrando i successi – grandi e piccoli – si coltiva la crescita e la soddisfazione per i bambini e i loro genitori e si ricorda alle famiglie che l'AF è una componente della vita dei loro bambini, ma non ciò che li definisce.

Giovani adulti e adulti con l'AF

Vi è un'ampia e sempre crescente popolazione di giovani adulti e adulti con AF. I pazienti adulti AF sono fonte di ispirazione per tutti, ma dovrebbero essere riconosciuti per i propri bisogni, aspirazioni e difficoltà. Il decorso clinico dell'AF è in continua evoluzione, permettendo una migliore comprensione delle sfide fisiche ed emotive. Le connessioni emotive per questo gruppo di giovani e adulti si possono trovare anche nei giovani adulti e adulti con altre malattie rare che sono sopravvissute fino all'età adulta. La transizione verso l'età adulta genera una più completa comprensione della malattia, talvolta producendo una nuova risposta emotiva all'AF. Durante questo periodo, gli adolescenti cominciano ad affrontare le questioni salienti che possono essere rimaste inespresse durante le fasi precoci di sviluppo. I giovani adulti con AF iniziano a trovare la propria voce, si assumono la responsabilità di gestire la loro malattia, diventano coloro che prendono le decisioni principali nel loro percorso di cura, vedono i loro genitori come partner o consulenti e diventano davvero indipendenti, tutti con passaggi adeguati e significativi. È importante aiutare i giovani adulti a guadagnare la loro indipendenza comunque facendo loro sapere che possono continuare a fare affidamento sulle loro famiglie per il sostegno e l'assistenza. Coloro che affrontano più gravi manifestazioni della malattia possono necessariamente rimanere fisicamente ed emotivamente dipendenti dai membri della famiglia. Molti giovani adulti AF trovano che i loro legami familiari sono più forti di quelli dei loro coetanei sani. La dipendenza dalle cure parentali e la transizione verso la gestione indipendente della propria salute può essere una fonte importante di responsabilizzazione e di ansia. Tale processo è meglio effettuato se graduale e con la guida di un adulto.

Le persone con AF si approcciano all'età adulta da un punto di vista piuttosto singolare, essendo cresciute con incertezze sul futuro. Questi adulti affrontano le "normali" sfide dello stabilire e gestire gli obiettivi di vita e impegnarsi per tutta la vita, ma devono anche trovare il modo di affrontare l'impatto dell'AF sulle questioni riguardanti la vita di coppia, la sessualità, il matrimonio, i figli, il rischio di cancro, le questioni finanziarie e le preoccupazioni per l'assicurazione medica (*NdT quest'ultimo concetto è applicabile alla realtà degli USA*).

Rimanere in pista

L'anemia di Fanconi colpisce tutta la famiglia – nel presente e le generazioni future – e non solo quando viene fatta la diagnosi, ma in tutto il corso della malattia. Idealmente, un forte rapporto di collaborazione tra genitori e figli

dovrebbe essere ben definito molto prima del passaggio all'età adulta. I membri della famiglia dovrebbero iniziare a costruire questo rapporto il più presto possibile lavorando insieme per adottare le migliori pratiche decisionali per la loro situazione particolare. L'ambivalenza e l'ansia possono affliggere i giovani adulti con AF, che hanno bisogno di aderire a sfide uniche di vivere con la malattia, mentre lottano per essere come tutti gli altri. Le normali sfide dello sviluppo non risparmiano i giovani adulti con FA, ma esperienze adeguate all'età possono avere maggiore intensità e significato. Le relazioni, la pressione dei coetanei, l'utilizzo di droghe e alcol e i rapporti sessuali pongono sfide fisiche e emotive uniche per i giovani adulti con AF. Dato l'aumento dei rischi inerenti il cancro causato un certo numero di questi comportamenti, i giovani adulti con AF sono divisi tra il desiderio di prendersi cura di sé e il desiderio di vivere le esperienze adeguate all'età con i loro coetanei.

Onnipresenti sono i sentimenti di isolamento e la distanza dagli adulti che non sono affetti da AF; perciò, le relazioni tra gli adulti con AF spesso generano un ineguagliabile senso di legame personale. È facile vedere come la moltitudine di fattori correlati alla malattia possa influire giorno per giorno sul benessere emotivo dei giovani adulti con AF. Al di là degli aspetti personali nell'affrontare la malattia, questi pazienti possono sentirsi responsabili per il loro comportamento agli occhi dei loro coetanei con AF, dei genitori, dei medici e di altri professionisti con i quali hanno sviluppato connessioni. Questo senso di responsabilità può incoraggiare i giovani adulti a fare la "cosa giusta". Anche se tali connessioni possono incoraggiare un comportamento compiacente, le reti che si creano on-line possono permettere di creare forum di persone coetanee con problemi simili che aumentano il desiderio di avere esperienze sociali più "di routine", ma rischiose, che in ultima analisi, sfidano l'aderenza alle cure del paziente.

Particolare attenzione dovrebbe essere presa dai membri dei gruppi di sostegno dei giovani adulti nell'affrontare questi problemi con attenzione, con atteggiamento non giudicante, capendo che, mentre questi comportamenti possono aumentare la probabilità di cancro significativamente, sono anche complessi e possono avere radici in una varietà di aree relative a dinamiche familiari, desiderio di avere una vita "normale", il desiderio di fuga dei pensieri dall'AF, o semplicemente mancanza di comprensione circa l'impatto di questi comportamenti sulla salute personale.

Incontri e relazioni

Decidere quando parlare a potenziali partners dell'AF è parte integrante del processo di incontro e conoscenza dell'altro per ogni adulto con FA. Le preoccupazioni su a chi raccontare, quando e cosa dire sono inestricabilmente legate alle ansie su chi considerare una persona di fiducia e su come un rapporto potrebbe essere influenzato.

Questi problemi possono silenziosamente riguardare le prime fasi dei rapporti con eventuali coinquilini e partners.

Cosa dovrebbe fare il partner di una persona con AF

- Acquisire conoscenze sull'AF: cause, trattamenti, implicazioni per il futuro, e strategie sanitarie preventive.
- Considerare di iscriversi a gruppi di supporto online.
- Riconoscere e ricordare che c'è molto di più dell'AF nel proprio partner.
- Concentrarsi sulle attività che piacciono ad entrambi!
- Chiedere al partner se, quando e come si può essere coinvolti nella sua cura.
- Imparare a spiegare l'AF agli altri rispettando il bisogno di privacy del partner.
- Riconoscere i segni di depressione e ansia e cercare sostegno emotivo quando se ne ha bisogno.

Un rapporto genitori-figli aperto e onesto fornisce al paziente un modello di comunicazione che può aiutarlo a sentirsi a suo agio nell'informare gli altri riguardi l'AF senza vergogna o paura. Quando una relazione inizia, vi è una naturale inclinazione a pensare al futuro. Questo processo di riflessione evolve in base a come i giovani adulti riflettono sui loro obiettivi futuri nel contesto di ciò che sanno della loro prognosi medica. Tutto ciò può influenzare le loro scelte riguardanti le amicizie, le relazioni, la carriera, il matrimonio e la genitorialità.

I partners di giovani adulti con AF spesso hanno bisogno di aiuto per capire la malattia e le sue implicazioni per le loro relazioni, così come i ruoli degli altri membri della famiglia. I partner hanno inoltre bisogno di un'altra figura per avere informazioni, spiegazioni e supporto quando il loro partner non sta bene o deve prendere decisioni importanti per la sua vita.

Molti partners capiscono la malattia intellettualmente, ma non sono in grado di esprimere le loro preoccupazioni finché non si presentano problemi medici. Far accettare il loro ruolo di partner, in particolare con i genitori di un paziente che possono averlo accudito per decenni, può essere molto impegnativo. Informazioni, supporto e consulenza sono importanti strumenti per aiutare i partner ad affrontare questo complesso percorso.

Affrontare il trapianto di cellule staminali

Il trapianto di cellule staminali può essere un punto di svolta nella vita degli individui con AF e delle loro famiglie. Questa procedura può curare i problemi ematologici dell'AF, ma comporta anche il rischio di malattia o di morte. La percezione riguardo l'HSCT è cambiata in modo significativo con il miglioramento dei risultati ottenuti con il trapianto negli ultimi anni. Molte famiglie parlano di trapianto meno come una questione di "se", ma più spesso come una questione di "quando". Attendere con incertezza per periodi di tempo può essere stressante.

Preparazione al trapianto

Le famiglie affrontano il trapianto da una varietà di prospettive diverse. Alcuni pazienti richiedono HSCT subito dopo la diagnosi di AF nel contesto di complicanze ematologiche acute, mentre altri sono in grado di pianificare in anticipo e ancora altri affrontano la prospettiva di un trapianto in un futuro indefinito. Le esigenze psicosociali ariano a seconda della prospettiva del paziente e fattori del paziente relativi alla loro famiglia: i genitori sono in coppia o no? Altri fratelli hanno l'AF? Sono disponibili persone che si prendono cura del paziente in alternativa ai genitori? I genitori hanno un lavoro con orari flessibili? Quanta distanza devono percorrere per arrivare al centro trapianti? La famiglia ha una stabilità economica?

Molti genitori provano ansia, depressione e traumi psicologici durante il momento del trapianto. È fondamentale che essi abbiano accesso continuo a un sostegno pratico e psicologico da parte di assistenti sociali, psicologi e psichiatri durante e dopo il trapianto. Il team che si occupa del trapianto include tipicamente professionisti qualificati ad aiutare le famiglie ad affrontare diverse sfide, tra cui l'assenza da lavoro per motivi medici, l'assistenza per i fratelli, l'assenza da scuola, e l'assistenza medica pratica del paziente.

I bambini di tutte le età devono essere preparati al trapianto dai loro genitori, che possono lavorare con professionisti pediatrici esperti per fornire spiegazioni adeguate alla fase di sviluppo di ogni bambino e alla situazione medica. Gli specialisti sono professionisti addestrati nell'uso di gioco, educazione, e arte per sostenere i bambini nel contesto sanitario. I genitori spesso sono in difficoltà riguardo la di informazioni da condividere con i propri figli per il desiderio di proteggerli da preoccupazione o paura. I bambini che possono comunicare apertamente con i genitori circa la loro malattia si sentono più sicuri e sperimentano meno ansia e depressione, indipendentemente dalla loro prognosi medica. I bambini che sono stati adeguatamente preparati tendono ad affrontare meglio le richieste di trattamento e i sintomi e, cosa più importante, a continuare a fidarsi dei loro genitori come fonte di informazione e sostegno durante i momenti difficili⁽⁹⁾.

Decorso del trapianto

I giorni e le settimane prima del trapianto e il processo di condizionamento con chemioterapia sono di solito la maggiore fonte di ansia per i pazienti e le famiglie. L'ansia tende a raggiungere il suo massimo in questo momento e a diminuire in modo significativo dopo l'infusione di cellule staminali, anche se i pazienti possono rimanere in isolamento in attesa dell'attecchimento per diverse settimane. La degenza prolungata può essere caratterizzata da notevole disagio e sintomi quali nausea, dolore e fatica, che devono essere trattati in modo aggressivo con i farmaci. I pazienti spesso trovano sollievo anche in altre modalità terapeutiche come l'ipnosi, la terapia comportamentale, e le tecniche di rilassa-

mento. Per molti pazienti, i sintomi fisici possono migliorare costantemente nel tempo, ma possono persistere dopo la dimissione quando sono seguiti in regime ambulatoriale, cosa che può essere sconcertante per i pazienti che non sono stati adeguatamente preparati. La noia comunemente provoca disagio in questo periodo e deve essere scongiurata dalle diverse attività della routine quotidiana, con l'aiuto dei calendari, tra cui sessioni strutturate con fisioterapisti e terapisti occupazionali, insegnanti (a seconda dei casi per l'età del paziente e del periodo dell'anno), e altri membri di supporto del team multidisciplinare nonché visite di familiari e amici. Questo è il "lavoro" per sentirsi meglio ed i pazienti hanno bisogno di incoraggiamento a rimanere attivi per il loro recupero. Durante questo periodo, le persone che si prendono cura del paziente hanno bisogno di un sostegno significativo per affrontare e tenere traccia di trattamenti medici estremamente complessi – in alcuni casi, i pazienti assumono ben 20-30 farmaci ogni giorno.

Se al bambino non è stato possibile frequentare la scuola, i bambini dovrebbero essere coinvolti in discussioni e decisioni in merito al processo di rientro. Il personale della scuola può aiutare gli studenti con giochi di ruolo con esempi e conversazioni che potrebbero verificarsi nei primi giorni del rientro studente a scuola. Questo esercizio può aiutare lo studente a trovare spiegazioni che lo mettano a suo agio e che bilancino il suo bisogno di privacy con risposte in grado di soddisfare la curiosità dei coetanei. Adolescenti e giovani possono avere difficoltà con l'adesione al piano di recupero nel periodo post-trapianto a causa di una varietà di fattori psicosociali, compreso il rifiuto, l'ansia, le lotte evolutivamente tipiche di questa fase dello sviluppo con la dipendenza e la vulnerabilità, o il disturbo da stress post-traumatico.

I pazienti dovrebbero essere valutati per queste e altre problematiche e devono essere incoraggiati comportamenti positivi nel prendersi cura di se stessi.

Questioni riguardanti la morte

Quando si avvicina la morte, il paziente e la famiglia hanno bisogno di sostegno emotivo, spazio per permettere un pensiero chiaro, forme concrete di assistenza e tremenda comprensione. A questo punto, la famiglia ha probabilmente subito innumerevoli lotte con la malattia. Proseguire la lotta e considerare opzioni sperimentali sono pezzi essenziali dell'armatura che le famiglie utilizzano per lottare e, per alcune famiglie, può avere senso la ricerca di opzioni più a lungo possibile. Nessuno può determinare quando una specifica famiglia deve cessare la ricerca di trattamento; pertanto, i medici possono offrire un supporto inestimabile fornendo informazioni e occasioni di confronto, aiutando le famiglie a prendere decisioni, accettando le loro scelte, confortandole e rimanendo a disposizione.

Il supporto dopo la morte di un figlio, sia se era molto giovane che se era un adulto, è essenziale ma sorprendentemente difficile da trovare. Raramente i genitori ritengono che la loro perdita sia compresa dagli altri e infatti, gli altri trovano difficile capire quello che stanno attraversando.

Cosa devono fare i medici

- Fornire l'opportunità di eseguire una valutazione psicosociale iniziale del bambino e della famiglia al momento della diagnosi.
- Rapportarsi alla famiglia con consulenze e altre risorse adeguate per tutta la vita di una persona con AF.
- Fornire informazioni adeguate al grado di sviluppo ai pazienti per migliorare la loro comprensione e la familiarità con l'AF. Incoraggiare il dialogo tra i bambini con AF e i bambini con altre insufficienze del midollo osseo, o altre malattie che mettono in pericolo di vita.
- Incoraggiare la famiglia a partecipare alle attività promosse dal FARF. Queste attività hanno lo scopo di aiutare le famiglie a sviluppare e mantenere conoscenze di base, acquisire sostegno psicosociale, e svolgere un ruolo attivo nel sostenere la ricerca.
- Aiutare le famiglie a creare alleanze con i loro medici, permettendo il reciproco rispetto per ciò che ogni parte apporta alla situazione.
- Consentire ai pazienti con AF, quando sono maturi, di diventare responsabili e proattivi per quanto riguarda la loro assistenza medica.

Il dolore dei genitori può rendere difficile accettare il sostegno, se non da persone che hanno subito perdite simili. Il dolore dei genitori non va via; cambia nel tempo. Alcuni fattori legati alla lunghezza della malattia tendono a complicare il processo di lutto per famiglie, come il numero di bambini con AF, una mancanza di supporto percepita o effettiva e la percezione del lutto se la morte avrebbe potuto essere evitata. Dopo una lunga e dura lotta, la famiglia può sentire un senso di colpa per non essere stata in grado di prevenire la morte del bambino.

I rapporti tra i medici e le famiglie non devono terminare bruscamente durante il periodo di lutto, che è la fase più difficile. Spiegare alle famiglie che intensi sentimenti di rabbia, rimpianto, solitudine e depressione sono parte del processo di lutto naturale è spesso utile. La comunicazione continua può servire a riflettere sulla vita del bambino, fornire riferimenti per gruppi di consulenza e di supporto ed esprimere empatia sul vissuto della famiglia.

La morte di un figlio o un fratello è devastante e ha implicazioni per tutta la vita per la famiglia. La complicazione aggiuntiva della presenza di una malattia genetica – con la quale la famiglia continuerà ad avere a che fare per le generazioni a venire – si aggiunge alla complessità di far fronte alla morte di un figlio.

L'Anemia di Fanconi sarà sempre un problema per una famiglia colpita. Molti membri della comunità AF sentono una connessione univoca uno con l'altro, che attesta la loro resistenza e la capacità di valorizzare la vita e abbracciare il futuro. La comunità AF è forte, attiva, impressionante, ed è stata notevolmente potenziata.

ta dal FARF. Le famiglie dovrebbero essere indirizzate al FARF al momento della diagnosi in modo che possano avvalersi dei molti servizi forniti.

Sebbene la diagnosi di AF può imporre grandi sfide, può anche consentire tutti i membri della famiglia di trovare una grande forza, per imparare ad abbracciare la vita nella sua pienezza, e per valutare ciò che è veramente utile nella vita. Il sostegno all'interno della comunità AF attraverso il FARF e le riunioni delle famiglie AF consente di coltivare la speranza nelle famiglie e consente la capacità di recupero nel percorso dell'AF⁽⁸⁾.

Commissione del capitolo

Nancy F. Cincotta, MSW, MPhil, Amy Frohnmayer, MA, Julia Kearney, MD*

** Committee Chair*

Bibliografia

1. Hamilton, JG, Hutson SP, Moser RP, Kobrin SC, Frohnmayer AE, Alter BP, Han PK (2013): Sources of uncertainty and their association with medical decision making: exploring mechanisms in Fanconi anemia. *Ann Behav Med*, 46 (2), 204-216.
2. Koocher GP, O'Malley JE (1981): *The Damocles syndrome: psychosocial consequences of surviving childhood cancer*. New York: McGraw-Hill, 219 p.
3. Zierhut HA, Bartels DM (2012): Waiting for the next shoe to drop: The experience of parents of children with Fanconi anemia. *J Gen Coun*, 21 (1), 45-58.
4. Cincotta NF (2005): Hope in the face of adversity. Paper presented at the Association of Pediatric Oncology Social Workers meeting in Norfolk, Virginia.
5. Hutson SP, Alter BP (2007): Experiences of siblings of patients with Fanconi anemia. *Ped Blood Cancer*, 48 (1), 72-79.
6. Cincotta NF (In Press) The sibling experience: the elephant not in the room. In: *Handbook of oncology social work*. Christ G, Messner C, Behar L, Eds. New York: Oxford University Press.
7. Cincotta NF (2012): How to talk with children about Fanconi anemia. *FA Family Newsletter*, No. 52, 14.
8. Kearney JA, Hay JL, Halpern L, Boulad F (2012): Peritransplant psychiatric evaluation of patients with Fanconi anemia. *J Ped Hematol Oncol*, 34 (3):163-168.
9. Kreitler S, Martin A, Weyl BB, Arush M (2012): *Pediatric psycho-oncology: psychosocial aspects and clinical interventions*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; West Sussex: Chichester.

Il processo di lutto e il ruolo del medico: la prospettiva di una madre

CAPITOLO

19

Introduzione

Quando ho scritto per la prima volta le riflessioni sul processo di lutto più di un decennio fa, ho descritto le classiche “tappe” del lutto che erano prevalenti nella letteratura psicosociale. Non credo più che le persone percorrano tali fasi in modo prevedibile fino ad arrivare qualche soluzione definitiva. Inoltre, non sono riuscito ad apprezzare pienamente che le famiglie in cui si ha a che fare con una malattia genetica sono addolorate da una serie di perdite inerenti la vita con uno o più bambini con una malattia pericolosa per la vita. Queste sfide uniche complicano notevolmente il processo di lutto. Cerco di affrontare questi problemi in questo capitolo aggiornato.

Ovviamente, non ci sono due persone che affrontano una perdita profonda allo stesso modo. Anche all’interno di una famiglia, ogni persona sperimenta emozioni con diverse intensità e in tempi diversi. Per necessità, questo capitolo si basa pesantemente sulla mia personale esperienza di lutto e sulle storie di altre persone le cui vite sono state per sempre segnate dall’Anemia di Fanconi (AF). Mi auguro che la comprensione delle sfide emotive affrontate dalle famiglie AF permetterà ai medici di soddisfare meglio le esigenze di questa popolazione unica.

Nel 1980, mio marito e io abbiamo appreso che dei nostri cinque figli, tutte e tre le figlie femmine sono nate con l’AF, una malattia genetica pericolosa per la vita. Abbiamo perso nostro figlia Katie nel 1991, all’età di 12 anni e Kirsten è deceduta nel 1997 all’età di 24 anni. Nostra figlia Amy ha ora 27 anni e la sua salute è stabile, ma la conoscenza di questo malattia ci rende timorosi per il suo futuro. Vivere con le nostre indescriibilmente profonde perdite ha inevitabilmente approfondito e alterato la mia comprensione del processo di lutto. Conoscere tante famiglie che hanno lottato con questa malattia o hanno sperimentato la perdita di un figlio o di un coniuge con AF ha amplificato la mia consapevolezza riguardo le sfide speciali affrontate dalle nostre famiglie in lutto.

L’inizio del lutto

Il processo di lutto che riguarda le famiglie interessate dall’AF può iniziare durante la gravidanza o al momento della nascita di un bambino, quando gravi anomalie fisiche possono segnalare un grave problema di fondo. Alcuni bambini con AF appaiono normali al momento della nascita, ma un numero significativo nascono con i pollici anomali o assenti, accorciamento o assenza del radio, di pic-

cola taglia alla nascita, con testa piccola e occhi piccoli, e/o altri gravi problemi fisici. Alcune condizioni richiedono immediati o ripetuti interventi chirurgici. La perdita del bambino “normale” che si aspettava può essere devastante. La consapevolezza che non si possa condividere la gioia incondizionata che gli altri sperimentano per la nascita di un bambino può essere straziante.

I genitori in genere provano uno shock intenso e una gamma di emozioni dolorose quando si rendono conto che il loro bambino non è come gli altri bambini e può richiedere una serie di interventi medici difficili. I genitori possono apprendere subito dopo la nascita di un bambino che la causa delle varie anomalie è l'AF. Con la formulazione della diagnosi arriverà la realizzazione che il bambino ha una malattia ereditaria che risulta nell'insufficienza del midollo osseo, a volte nella leucemia e in altri tumori, e in una ridotta aspettativa di vita. Questa informazione solleva la possibilità che altri bambini della famiglia potrebbero essere affetti da AF. L'impatto cumulativo di queste informazioni devastanti fa sprofondare i genitori immerse in un processo di lutto immediato ed estremamente doloroso.

L'AF è molto variabile in termini di presentazione fisica, comparsa dei sintomi e decorso della malattia. Molti pazienti non vengono diagnosticati alla nascita. Durante la prima decade di vita, perdita di energia, infezioni ripetute, o segni di anormale sanguinamento possono portare in ultima analisi, alla diagnosi di AF. Ad alcuni pazienti viene fatta diagnosi perché un fratello è affetto. La diagnosi di AF può anche sfuggire per molti anni e anche per decenni. L'infertilità, tumori che appaiono molto prima di quanto ci si potrebbe aspettare, o altre caratteristiche fisici sottili possono suggerire l'AF. Ma ogni volta che la diagnosi è fatta, i genitori potranno sperimentare la perdita acuta della aspettativa che il loro bambino avrebbe condotto una vita piena e normale. Apprendere ciò che potrebbe attenderli, li fa star male per il loro prezioso bambino e, anzi, per tutta la loro famiglia.

L'AF spesso progredisce lentamente ed i pazienti possono vivere per anni e, a volte decenni dopo la diagnosi. Di conseguenza, le famiglie possono sopportare un dolore cronico.

Con ogni crisi acuta come il peggioramento dell'insufficienza del midollo osseo o la diagnosi di cancro, i cari rivivono le fasi più dolorose della processo lutto.

Caratteristiche del processo di lutto

Shock o negazione

La prima espressione del lutto è spesso caratterizzata da stordimento e incapacità di accettare la diagnosi. I genitori possono dire loro stessi che la diagnosi è imprecisa, che qualcuno ha commesso un errore terribile, o che ci deve essere una pillola magica che permetterà alla malattia di andare via. Alcuni individui appaiono calmi e riescono a svolgere le loro attività normalmente. Portano avanti le loro attività di routine quotidiane, svolgono compiti

regolari e pongono domande appropriate. Ma in realtà, possono aver attivato il “pilota automatico”. Spesso non possono sentire, ricordare, o processare le informazioni in modo accurato. Questa fase può durare da ore a mesi ed è spesso mescolata con altre caratteristiche del lutto.

Montagne russe di emozioni

Lo shock e la negazione lasciano il posto a una montagna russa di emozioni. I membri della famiglia comunemente provano sentimenti di tristezza paralizzante, rabbia, senso di colpa, ansia, disperazione, terrore e di essere fuori controllo. Scoppi improvvisi di pianto o di espressioni di rabbia sono comuni. Con qualsiasi perdita, noi sperimentiamo spesso il senso colpa. Quando i genitori hanno inconsapevolmente trasmesso i geni letali al loro figlio, il senso di colpa può essere molto intenso, anche se la colpa è del tutto ingiustificata. Queste intense, dolorose emozioni possono crescere e diminuire alternativamente per mesi, anche per anni.

Vivere con l'AF

La vita dopo la diagnosi

Dopo la diagnosi iniziale, ci possono essere lunghi periodi di stabilità quando l'individuo con AF può avere bassi ma stabili valori delle cellule ematiche e riesce a vivere normalmente la maggior parte del tempo. Un farmaco come il danazolo è in grado di mantenere e anche migliorare i parametri ematologici per anni. A seguito di un trapianto di midollo osseo di successo, i pazienti possono sperimentare decenni di stabilità. A poco a poco l'intensa emotività sopra descritta rallenta. Le ondate di tristezza, rabbia, ansia ed altre emozioni invalidanti sono molto meno intense. Per molti, possono esserci lunghi periodi in cui la vita torna ad essere quasi normale: le famiglie proseguono il lavoro, la scuola e le attività piacevoli, e l'AF non è costantemente al centro dell'attenzione. Ma i genitori AF a volte vivono questo periodo stabile “in attesa della goccia che faccia traboccare il vaso”. Spesso si avvertono l'ansia e il terrore per il futuro. Con la comparsa di nuovi sintomi e l'inizio dei temuti o imprevisti problemi di salute, devono fare i conti, ancora una volta, con le fasi più dolorose del lutto.

Il(i) fratello(i) sano(i)

Le famiglie colpite da AF spesso hanno uno o più bambini affetti da questa condizione. I genitori si preoccupano di come questa malattia influenzerà la stabilità emotiva e la capacità di affrontare la cosa dei loro bambini sani. Le esigenze mediche e psicologiche di questa malattia possono assorbire molto, e a volte tutto, il tempo e l'attenzione dei genitori, soprattutto durante i periodi di instabilità clinica o quando si affrontano procedure mediche complesse come il trapianto. I genitori possono sentirsi in colpa, temendo che la loro assenza fisica ed emotiva influenzerà negativamente l'intera famiglia. Una comunicazione

aperta e onesta con tutti i membri della famiglia è fondamentale. La famiglia ha bisogno di considerare in che modo i fratelli non affetti possono ottenerne supporto nei momenti più stressanti. Sapendo che si sta facendo il meglio forse in circostanze estremamente difficili può ridurre il senso di colpa.

Abbiamo un figlio con AF e una figlia non affetta. Sono sempre consapevole del fatto che non devo lasciare che nostra figlia si senta tagliata fuori, anche involontariamente. Lei non deve mai sentire che nostro figlio ottiene tutta l'attenzione perché è malato, o che è amato di più a causa della sua malattia. Ma mi chiedo sempre se sono in grado di fare le cose giuste per nostra figlia.

Mahazareen Dastur, genitore AF

Isolamento sociale

Il senso di isolamento e solitudine è comune, quando i membri della famiglia si rendono conto che i loro amici sono chiamati a risolvere problemi di una grandezza molto diversa. Di solito, i genitori non conoscono nessun altro nella loro comunità il cui figlio ha lo stesso disturbo. Ci si sente soli, sapendo che le speranze, i sogni e le aspettative che gli altri hanno per i loro bambini possono essere drasticamente diverse dalle proprie.

I genitori, i bambini non affetti e il bambino con AF possono soffrire il fatto che l'aspetto fisico del bambino lo/la distingua dai coetanei. La bassa statura o l'assenza del pollice possono essere oggetto di curiosità di altri bambini, e fin troppo spesso, della loro crudeltà. I membri della famiglia si sentono addolorati per l'infelicità di un bambino e ciò può essere schiacciante.

La stanchezza cronica

Avere a che fare con mesi e anni di appuntamenti medici, complicazioni mediche, questioni assicurative, preoccupazioni finanziarie aggravate dall'AF e altre preoccupazioni può portare ad una stanchezza cronica, fisica ed emotiva. Alcuni genitori descrivono sentimenti di bassa autostima e depressione cronica. La maggior parte dei genitori ritengono che parte del loro ruolo è proteggere i propri figli da esperienze pericolose e infelici. Si sentono impotenti e fuori controllo quando devono confrontarsi con la consapevolezza che non possono proteggere i loro figli da una condizione che li mette in pericolo di vita.

Strategie di coping

Devo usare la mia energia per fare qualcosa di buono per gli altri – per mettere fine al dolore.

Diane Pearl, genitore AF

La perdita di controllo che i membri della famiglia sperimentano quando hanno a che fare con una malattia rara, pericolosa per la vita e spesso imprevedibile contribuisce enormemente allo stress e all'infelicità. Imparare a conoscere questa malattia, le opzioni di trattamento, i Centri di trattamento dell'AF e le future dire-

zioni di ricerca possono aiutare i membri della famiglia a riconquistare un senso di speranza e di controllo. Consigliamo alle famiglie di partecipare agli Incontri di famiglie AF per quanto possibile, e utilizzare questa opportunità per porre domande ad esperti di AF e alle altre famiglie. Utilizzare il Gruppo di sostegno FA per informazioni e supporto. Leggere la Newsletter per le famiglie AF e sezioni pertinenti di questo manuale. Molte famiglie hanno scoperto che una particolare attenzione alla raccolta fondi per la ricerca è una risorsa estremamente terapeutica e un modo per accelerare l'ottenimento di risultati che potrebbero salvare la vita di molti bambini.

I genitori di bambini con una malattia pericolosa per la vita hanno anche bisogno di prendersi una pausa. Noi non dobbiamo essere coraggiosi e forti per tutto il tempo e va bene non pensare all'AF o al futuro per tutto il tempo. Questo mi farebbe impazzire! Io definisco ciò "rifiuto cosciente". Quando ne ho bisogno, mi prendo le mie responsabilità e mi occupo di ciò che è necessario.

Lisa Mingo, genitore AF

Alcune famiglie hanno individuato aspetti positivi dell'affrontare questa malattia pericolosa per la vita. Devo ancora sentire un genitore dichiarare e che i lati positivi superano i lati negativi, ma ancora, questa malattia ha portato intuizioni sorprendenti e cambiamenti nella messa a fuoco della vita a molti. Le famiglie dicono di avere una maggior compassione ed empatia per la sofferenza degli altri. Rendersi conto che l'aspettativa di vita di un familiare potrebbe essere limitata può portare ad un profondo apprezzamento di ogni minuto che ad ognuno di noi è stato dato. Invece di vivere nel passato o nel futuro, alcune famiglie consapevolmente si concentrano sul vivere al massimo il presente. Alcuni segnalano relazioni più profonde e più soddisfacenti con la famiglia e gli amici e una maggiore capacità di apprezzare le cose che si danno per scontate.

Le famiglie utilizzano la Make A Wish Foundation per fare gite in famiglia che altrimenti sarebbero state rinviate e godono il più possibile dei periodi di stabilità. Cercano ogni occasione per "cogliere l'attimo".

La perdita di un figlio o del coniuge

Se avete mai perso qualcuno di molto importante per voi, allora già sapete come ci si sente, e se non avete vissuto ciò, non potete immaginare.

Lemony Snicket, Un infausto inizio

Anche quando i membri della famiglia sono ben preparati alla possibilità che un bambino o il coniuge potesse morire, spesso reagiscono con shock e incredulità alla perdita del loro amato. Le emozioni più dolorose del processo di lutto ritornano. La corsa al sostegno di amici e parenti che si occupano, gli eventi privati o pubblici che seguono la morte e la necessità di sopravvivere a questo periodo intenso possono far trascorrere i giorni iniziali del processo di lutto. Ma l'enormità della perdita di solito lascia alla persona cara una schiacciante tristezza, la

disperazione e un'intensa nostalgia per il figlio che è morto. Questo periodo più doloroso può essere molto lungo.

Problemi coniugali

Alcune coppie riferiscono che l'aver affrontato una malattia pericolosa per la vita e la morte di un bambino li ha avvicinati. Per altri, il loro diverso modo di affrontare l'esperienza diventa una minaccia per la loro relazione. I coniugi spesso reagiscono in modi diversi alla morte del loro bambino. Alcuni piangono spesso e hanno necessità di esprimere le proprie emozioni costantemente. Alcuni sono a disagio ad esprimere i loro sentimenti e credono di dover mostrare "Forza" ai loro familiari e amici. Le differenze nel reagire spesso portano allo stress coniugale, i coniugi possono sentirsi incompresi, non apprezzati, e risentiti l'uno dell'altro. Ognuno può sentire che l'altro coniuge non può o non è in grado di fornire un sufficiente sostegno emotivo. Alcune coppie riportano un'infelice interruzione della loro vita sessuale precedentemente soddisfacente. Il processo di lutto può anche minacciare un matrimonio forte in precedenza. La comunicazione tra partners circa le paure, i sentimenti e i bisogni è essenziale. La consulenza matrimoniale può essere cruciale per aiutare le coppie ad imparare ad essere più tolleranti, comprensive, e solidali l'uno con l'altro durante questo periodo estremamente doloroso.

La colpa

Uno degli aspetti irrazionali e veramente ingiusti del lutto per la perdita di un figlio prezioso è il fatto che i genitori sentono spesso un intenso senso di colpa. Anche coloro che hanno imparato tutto quello che potevano su questa malattia, seguito il consiglio di medici stimati e hanno fatto del loro meglio per prendere la decisione "giusta" in ogni fase della malattia possono essere pieni di sensi di colpa, quando un bambino muore alla fine. Possono incolpare loro stessi per essere arrivati troppo presto o troppo tardi al trapianto, per la scelta di un centro trapianti al posto di un altro, per essere stati troppo aggressivi nel tentativo di influenzare le decisioni di un medico – o per non aver fatto valere abbastanza fortemente le proprie convinzioni. Possono ricordare quei momenti in cui non hanno potuto essere "lì" per il loro bambino, e non tutte le ore trascorse, infatti, nell'essere lì per loro. Se si sentivano responsabili della protezione del loro bambino, in ultima analisi, concludono di aver fallito. I genitori hanno bisogno di rassicurare loro stessi che hanno preso la decisione migliore che potevano in quel particolare momento, che non potranno mai conoscere l'esito di una decisione alternativa, e che si deve imparare a essere più compassionevoli verso se stessi.

La crisi nelle credenze religiose

I genitori con forti convinzioni religiose spesso affermano che la loro fede ha portato loro la pace e il conforto e ha permesso loro di far fronte alla malattia e

alla morte del figlio. Molti trovano conforto nella convinzione che tutto accade per una ragione, che il loro bambino è in un posto migliore e un giorno saranno riuniti al bambino perduto. I genitori affermano che la loro comunità religiosa è stata un'enorme fonte di aiuto e di sostegno.

Per altri, la sofferenza e la morte di un bambino hanno causato il mettere in discussione le loro credenze. Alcuni sperimentano una crisi profondamente dolorosa mentre cercano di riconciliare le loro convinzioni ferme e l'enormità della loro sofferenza. Coloro che hanno sempre creduto che “Dio non ci dà più di quanto possiamo sopportare” sospettano che gli sia stato dato, in effetti, più di quanto possano sopportare. I genitori che credono che “tutto accade per una ragione”, anche quando non riusciamo a capire la ragione, si chiedono: quale possibile beneficio potrebbe derivare dalla sofferenza di un bambino innocente? Coloro che credono fortemente nei miracoli si chiedono il perché un miracolo non è riuscito a salvare il loro bambino prezioso. Un fidato ministro, prete, rabbino, o altro leader spirituale può essere cruciale per aiutare i genitori a elaborare e a trovare la pace riguardo questi problemi più difficili.

Altre complicazioni del processo di lutto

Un membro della famiglia in lutto sperimenta spesso cambiamenti cognitivi e fisici. Si può soffrire di dimenticanze, perdite di memoria, rallentamento del pensiero, confusione, breve durata dell’attenzione e difficoltà nel prendere decisioni o problem solving. Sintomi fisici comuni includono l’insonnia, mal di testa, problemi respiratori, pressione sanguigna più alta, problemi gastrointestinali e aumento o perdita di peso. Coloro che subiscono il dolore cronico si sono a maggior rischio di gravi problemi di salute.

Lutto legato a perdite multiple

Il lutto e i traumi sono cumulativi. Possiamo pensare che ognuno di noi ha una “banca del dolore”, in cui facciamo depositi (aggiungendo i nostri dolori/traumi/perdite) e prelievi (lasciando andare i nostri dolori/traumi/perdite). Ogni perdita ha un peso distinto e un insieme di emozioni e come ci si sposta attraverso la vita, si deposita sul conto bancario ogni dolore. Con molte perdite, la banca diventa abbastanza piena, e quando si verificano nuove perdite, i contenuti si mescolano e cominciano a traboccare. Le emozioni non sono solo legate a una sola perdita, ma riflettono le perdite cumulative. Si comincia a piangere pezzi di tutte le perdite in una sola volta. Riv. Tom Harshman (sintesi delle osservazioni).

Le famiglie possono avere più di un bambino AF, così possono fare esperienza di perdite multiple. Si tratta di una tragedia inimmaginabile e devastante vivere per anni o decenni con più bambini con un disturbo complicato; che può porre una serie di sfide potenzialmente letali uniche per ogni bambino e che possono terminare con la morte di due o più figli. Ogni perdita riattiva la precedente

quando un genitore rivive le emozioni precedenti di amare e di perdere un altro bambino o bambini. L'esperienza del dolore è aggravata e il lavoro di elaborare l'ennesima perdita è schiacciante. Le famiglie che vivono molteplici perdite hanno bisogno di un'enorme quantità di strategie di sostegno e di coping per gestire il processo lutto.

Molte famiglie AF hanno costituito una fitta rete di sostegno. Oltre a dare e ricevere consigli e sostegno emotivo, le famiglie sono anche profondamente collegate da alti e bassi degli altri membri della rete di sostegno. Esse vivono il dolore della morte di bambini e giovani adulti che hanno conosciuto attraverso il gruppo di supporto e alle Assemblee delle famiglie AF. Ironia della sorte, le numerose sfide mediche e la perdita definitiva di altri in questa stretta rete può essere una minaccia per le altre famiglie e può aggiungersi alle perdite cumulative vissute da questo gruppo unico.

Che cosa aiuta, e cosa no

Il dolore non è un disturbo, una malattia o un segno di debolezza. È una necessità emotiva, fisica e spirituale, il prezzo da pagare per l'amore. L'unica cura per il dolore è piangere.

Earl Grollman

Che cosa aiuta a sopravvivere agli aspetti più dolorosi del processo di lutto varia notevolmente da una persona all'altra. Nella mia esperienza, gli anti-depressivi e anche la terapia non mi hanno aiutato (anche se entrambi possono aiutare molti).

Alla fine ho concluso che ho posseduto questo dolore, e se la vita potesse mai diventare più sopportabile, ho dovuto camminare dritto attraverso il centro dei sentimenti più dolorosi immaginabili. Ho pianto (incessantemente, direbbe mio marito), e ho dovuto esprimere il mio più profondo sentimento come se un amico speciale mi avesse ascoltato. Avevo bisogno di vivere con la mia immensa tristezza e la nostalgia per ciò che avevo perduto. Ho dovuto soffrire. Ho anche dovuto trovare chi si occupasse di familiari, amici e attività fisiche che porterebbero energia positiva alla mia vita. Ho dovuto camminare, immergermi nella bellezza di natura, sciare giù una montagna e ascoltare la musica classica che ha portato pace e gioia nella mia vita.

Alcuni trovano conforto in attività creative e artistiche, nel tenere un diario, nella preghiera e nella meditazione o nella consapevolezza. L'immergersi in qualsiasi passione speciale può essere un grande fonte di sostegno. Aiutare le persone in stato di bisogno o di dedicare energie per una causa che serve ad altri possono essere terapeutici. Molti genitori affermano che le loro credenze religiose sono state fondamentali per la loro sopravvivenza emotiva. Eppure alcuni si "bloccano" nel processo di lutto e trovare estremamente difficile andare avanti su un periodo prolungato di tempo. In queste situazioni, un aiuto professionale può essere essenziale per superare le fasi più dolorose di lutto.

Il recupero: è possibile?

La realtà è che voi sarete afflitti per sempre. Non si tratterà di "superare" la perdita di una persona cara; si imparerà a convivere con essa. Potrete guarire e ricostruire voi stessi intorno alla perdita che avete subito. Sarete del tutto nuovi, ma mai più gli stessi. Né vorreste essere gli stessi.

Elizabeth Kubler-Ross e John Kessler

I genitori ritengono spesso che non potranno mai rivivere la felicità e che la depressione e la profonda tristezza che sentono sarà con loro per sempre. Questo è raramente il caso. In un periodo di mesi e anche anni, il dolore provato inizialmente tende a diminuire. I genitori sperimentano un aumento graduale delle loro energie per impegnarsi nei rapporti con altre persone, per lavorare con energia e per uno scopo e per seguire nuove occupazioni. C'è un momento in cui si può ridere di nuovo e sperimentare la vera gioia. Ma io credo che quando un genitore perde un figlio, non va mai realmente "oltre" la perdita. Piuttosto, si integra la perdita che diventa una parte dell'essere del genitore. Una persistente, a volte impercettibile sofferenza legherà i genitori per sempre alla persona persa. Molti genitori in lutto ritengono che tutto si svolge come dovrebbe. Lo speciale rapporto con cari, il tempo prezioso condiviso e l'essenza di quello che hai perso è per sempre una parte di te.

E nonostante la vostra sofferenza, si potrebbe ammettere che siete stati veramente fortunati ad essere i genitori di questo meraviglioso essere umano. Molti riconoscono che, a dispetto di quello che loro e il loro bambino hanno vissuto, avrebbero per sempre scelto il tempo che hanno vissuto.

Ad un certo punto, il dolore diminuisce. Il buco nel mio cuore rimarrà sempre, ma vi è la guarigione intorno a quel buco e porto mia figlia nel mio cuore, sempre.

Beth Janock, genitore AF

Il ruolo del medico: che cosa aiuta e cosa può far male

Questa sezione si riferisce alla funzione del medico, ma spesso, soprattutto durante un'ospitalizzazione prolungata, un intero team è coinvolto nella cura del paziente, tra cui infermieri, assistenti sociali, fisioterapisti e una vasta gamma di professionisti. I commenti che seguono si applicano a tutti gli operatori sanitari.

Come i medici possono essere utili

Non si prevede che il medico del paziente "tratti" il disagio emotivo legato al lutto dei genitori o del coniuge, anche se può essere opportuno per il medico indirizzare i genitori o il coniuge ad un gruppo di sostegno, un consulente che si occupi dell'elaborazione del lutto, o altri professionisti nella propria comunità locale. Il medico del paziente, tuttavia, ha l'enorme potere di influenzare lo stato emotivo dei familiari. Il medico può svolgere un ruolo cruciale nell'aiutare il passaggio della famiglia da un abisso di disperazione, rabbia e senso di colpa alla

comprensione della malattia, creando un piano di trattamento e facendola partecipare ad esso e mantenendo la speranza.

Caratteristiche dei medici che sono di aiuto

Quasi tutti i pediatri o medici di famiglia e anche molti ematologi non hanno avuto precedenti esperienze nel trattamento di pazienti con AF. Il medico curante ha bisogno di essere disposto a imparare, desideroso di esplorare la letteratura corrente e di cercare informazioni da parte di esperti. Il medico deve essere disposto a investire tempo per imparare nuovi approcci terapeutici. Le famiglie possono aiutarli, fornendo ai medici questo libro e linee guida aggiornate con informazioni pertinenti da simposi scientifici e riunioni delle famiglie.

È estremamente utile se il medico è una persona che si prende cura degli altri, un individuo cordiale, preoccupato per il benessere del paziente e consapevole dello stress che la famiglia sta vivendo. I medici curanti devono essere in grado sia di spiegare che di ascoltare. Devono comunicare in un linguaggio comprensibile alla famiglia. I medici hanno bisogno di ascoltare paure e preoccupazioni, e rispondere alle domande in termini comprensibili. È fondamentale che essi diano alle famiglie il tempo necessario di porre domande e ascoltare le loro preoccupazioni e sentimenti. I medici possono essere utile ad incoraggiare la famiglia a porre domande difficili che per paura spesso evitano. È giusto per i medici ammettere di non conoscere tutte le risposte e assicurare alle famiglie che cercheranno di trovarle.

Dopo aver sospettato la diagnosi di AF, il nostro meraviglioso ematologo, il dottor Richard Sills, è rimasto con noi molto tardi la sera per spiegare, rivedere e rispondere ad ognuna delle nostre domande e paure. Era incredibile, intelligente e compassionevole.

Beth Janock, genitore AF

Mantenere la speranza

Il medico curante deve essere onesto, semplice e franco nel discutere la diagnosi di AF. La famiglia ha bisogno di sapere che si tratta di una malattia molto grave, pericolosa per la vita. Le false rassicurazioni non aiutano, neppure negare le informazioni. Allo stesso tempo, i medici dovrebbero incoraggiare le famiglie a essere fiduciosi. La letteratura sull'AF e le sue statistiche infauste riflettono gli approcci terapeutici del passato. Le statistiche non includono l'alta probabilità che i risultati del trapianto di midollo osseo continueranno a migliorare, che i nuovi metodi di terapia genica potrebbero cambiare le speranze di vita e che le scoperte future miglioreranno i tassi di sopravvivenza globale. Le famiglie hanno bisogno di sapere che le scoperte scientifiche su questa malattia rara sono progredite a un ritmo molto rapido in più di un decennio e che molti laboratori stanno perseguitando attivamente approcci nuovi e promettenti.

Se è il caso, le persone hanno bisogno di sapere che le nuove scoperte potrebbero notevolmente migliorare la prognosi del loro figlio o coniuge. I genitori

depressi (e i genitori AF hanno motivo di essere depressi) devono lavorare di più rispetto alla maggior parte dei genitori. Possono involontariamente creare un'atmosfera di tristezza e di preoccupazione che caratterizza tutti i giorni e che i bambini percepiscono immediatamente. Come risultato, il tempo che è condito tra genitore e bambino non può essere un "tempo di qualità". Sottolineando i progressi e contribuendo a infondere la speranza, i medici possono essere di grande aiuto a migliorare la qualità della vita della famiglia.

Essere in alleanza con la famiglia

I membri della famiglia dovrebbero essere incoraggiati a svolgere un ruolo attivo nel piano di trattamento. Rendere le famiglie parte del processo decisionale consente loro di affrontare l'ansia, la depressione e la perdita di controllo che stanno vivendo. Il rapporto tra il medico e la famiglia dovrebbe essere un rapporto caratterizzato da reciproco rispetto, informazioni condivise e il processo decisionale congiunto. I familiari conoscono bene il paziente, sono consapevoli dei cambiamenti sottili o bruschi delle condizioni del paziente e possono essere una preziosa fonte di informazioni.

Il medico dovrebbe incoraggiare i membri della famiglia ad esprimere le preoccupazioni o il disaccordo con il piano di trattamento. I genitori ed i pazienti sono spesso intimiditi dall'autorità medica, o hanno paura di apparire insensati ponendo domande inappropriate. Ma essi devono convivere con i risultati di qualsiasi intervento medico, quindi devono capire e essere d'accordo con le decisioni. Di frequente, le decisioni non sono chiare. I risultati non sono noti e i rischi sono enormi. I membri della famiglia devono credere che sono state prese le decisioni più opportune, date le conoscenze attuali sulla malattia. Quando sono male informati e non hanno mai posto le loro domande o espresso i loro dubbi, possono sempre sentirsi in colpa se il risultato non è positivo.

Rispondere alle esigenze del paziente

La reattività di un medico e l'empatia con il paziente aiutano a favorire una buona relazione con gli altri membri della famiglia. Quando il medico è cordiale, interessato e preoccupato per il paziente, i genitori hanno sentimenti positivi verso di lui. Se le preoccupazioni immediate del paziente sono il dolore, la nausea, la paura, o gli effetti collaterali del trattamento, queste preoccupazioni devono essere affrontate in modo attento. I genitori sono terrorizzati dall'idea che il loro bambino sperimenti l'esperienza del dolore ingestibile. Io credo che una grande quantità di dolore può essere eliminato quando la gestione del dolore è una priorità. Gli aspirati midollari e le biopsie osteomi dollari possono essere eseguite con una breve anestesia generale, lasciando che il paziente viva un'esperienza meno dolorosa.

I centri trapianto di midollo hanno fatto questa routine per anni. Ma ambulatori, consapevoli dell'importanza di questo problema, possono essere in grado di offrire lo stesso servizio. Anche se l'anestesia totale è più costosa e la

presenza di un anestesista è obbligatoria, i bambini e gli adulti che devono essere sottoposti regolarmente a queste procedure non dovrebbero sopportare dolore inutile. In rare occasioni, lo stato clinico del paziente rende l'anestesia totale insolitamente rischiosa. Tuttavia, in molti casi in cui non viene eseguita l'anestesia totale, è semplicemente perché non è suggerita o offerta dal medico o dalla struttura che ha in carico il paziente, non perché non è disponibile.

Comunicare prontamente i risultati diagnostici

I membri della famiglia sperimentano l'angoscia straziante dell'attesa dei risultati dei test clinici. Da un semplice emocromo a una TAC di tutto il corpo o una risonanza magnetica, i genitori o coniugi aspettano con ansia straziante i risultati che possono dire loro se il loro caro è destinato a morire presto o ha evitato una terribile diagnosi. Per molti, il processo di attesa è più doloroso che l'affrontare i risultati. Una volta che si conosce la portata del problema, si può iniziare a che fare con esso. Il medico curante deve fare in modo che i membri della famiglia ottengano informazioni cruciali il prima possibile. Se la notizia è catastrofica, è importante che il medico di riferimento del paziente fornisca la cattiva notizia se ciò è fattibile.

Incoraggiare la normalità

Se è il caso e all'interno di linee guida mediche prudenti, i medici devono incoraggiare i pazienti a vivere il più normalmente possibile. A volte è necessario limitare l'attività fisica, ma misure semplici, come l'uso di un casco protettivo o altre modifiche potrebbero rendere possibile le normali attività. Se le piastrine sono così basse che la partecipazione a qualsiasi sport di contatto non è saggio, si può incoraggiare il bambino ad aiutare l'allenatore, mantenendo quindi il coinvolgimento con il gruppo. Si dovrebbe sempre essere impegnati a massimizzare la qualità di vita del paziente.

Essere "là" per una famiglia quando la condizione di un paziente peggiora

Quando le condizioni di un paziente peggiorano improvvisamente o quando lui o lei si avvicinano alla morte, un medico non dovrebbe farsi improvvisamente da parte. Molte famiglie riferiscono che questo accade. Sospettano che i medici devono proteggersi dalla risposta emotiva della famiglia e dai propri sentimenti di dolore. Ma le famiglie hanno disperatamente bisogno di sostegno in questo momento e sono profondamente grate quando i medici sono in grado di entrare in empatia con loro durante i momenti più duri. Se è il caso, i medici dovrebbero mettere in contatto le famiglie con il personale che si occupa di cure palliative, se questo servizio è disponibile. Alcuni genitori lottano su come o se devono affrontare l'argomento della morte con un bambino. Il medico, un assistente spirituale, o uno specialista di cure palliative possono essere in grado di aiutare i genitori ad affrontare questa discussione estremamente difficile.

Atteggiamenti e comportamenti che non aiutano

I membri della famiglia hanno apertamente discusso dei comportamenti dei medici che non sono utili. Il medico che sa poco o nulla dell'AF e non ha tempo per informarsi non è utile. I medici che appaiono freddi, distanti e indisponibili non conquistano la fiducia della famiglia. I medici che parlano solo con termini medici complicati, hanno poco tempo per rispondere alle domande, o sono di corsa o impazienti non sono utili. I medici che si occupano delle famiglie in modo condiscendente, o non considerano gli spunti offerti dalla famiglia, contribuiscono allo stress emotivo. Inoltre, i medici che non hanno tempo o la capacità di entrare in empatia o ascoltare l'angoscia di un membro della famiglia sono percepiti come distanti e indifferenti.

La nostra figlia adulta è praticamente costretta a casa ora. È addolorata per non essere stata in grado di perseguire i suoi sogni di avere una carriera e una famiglia. Quando i medici le chiedono quello che fa per lavoro o per divertirsi lei è sconvolta e imbarazzata e le fa del male pensare alla vita che è in grado di vivere. I medici devono prima di ascoltarla, chiedere che cosa è in grado di fare, e riconoscere come sia difficile vivere con l'AF.

Lynn Sablosky, genitore AF

Una delle decisioni più difficili che le famiglie possono affrontare è scegliere il centro medico per il trapianto di midollo osseo. Le famiglie apprezzano i medici che li aiutano a valutare le loro opzioni con oggettività imparziale, concentrando solo sulle esigenze e il miglior risultato possibile per quel particolare paziente.

Trovo estremamente sconvolgente quando i medici si pongono sulla difensiva quando si chiede loro se il vostro bambino dovrebbe essere trapiantato in un'altra struttura medica (vale a dire, una con esperienza in trapianto dei pazienti AF). Il medico dovrebbe consigliare ciò che è meglio per il paziente. Può essere molto complicato per un genitore cercare di prendere la migliore decisione possibile e l'atteggiamento difensivo di un medico può aggiungere un sacco di stress alla propria vita quotidiana.

Lisa Mingo, genitore AF

Molti genitori raccontano storie di medici che li hanno informati che il loro bambino sarebbe probabilmente morto entro un determinato periodo di tempo o prima di raggiungere una certa età. Queste affermazioni hanno devastato i genitori e si sono spesso rivelati falsi. Troppo è sconosciuto su come ogni singolo individuo AF progredirà. L'impatto positivo delle future terapie è ovviamente sconosciuto e non può essere affrontato nella letteratura medica disponibile oggi. I medici che sono notevolmente carenti quando viene data una cattiva notizia o che non riescono ad occuparsi di un paziente in fin di vita portano ulteriore dolore ad una famiglia in lutto.

Il medico con il tempo infinito di dedicarsi alla ricerca su una malattia orfana e di fornire la cura ideale paziente può essere difficile da trovare in questi tempi di sovraccarico di lavoro, cure sempre più complesse e pressioni da parte altri

pazienti ugualmente bisognosi di cure di qualità. Ma dopo aver affrontato questa malattia da oltre 30 anni, chi scrive ha osservato un'enorme variabilità da un medico all'altro in termini di capacità di lavorare con le famiglie colpite da un malattia cronica pericolosa per la vita. Le famiglie dovrebbero cercare di identificare i medici che possono meglio soddisfare i bisogni emotivi e fisici del paziente. I medici dovrebbero diventare più consapevoli e sensibili alle esigenze di questo gruppo unico di famiglie.

Nessuno dovrebbe mai sopportare il devastante dolore che segue la perdita di un figlio amato. Nel tentativo di risparmiare ad altre famiglie quello che abbiamo vissuto, noi ed altri abbiamo lavorato senza sosta per raccogliere fondi per far progredire le scoperte scientifiche e mediche. Negli ultimi 25 anni, i nostri sforzi uniti hanno notevolmente esteso la prospettiva di vita delle persone con AF. I risultati del trapianto di midollo osseo sono migliorati notevolmente da quando i nostri figli disperatamente necessitavano di un midollo osseo sano. La scoperta dei geni AF ha messo in luce il meccanismo di base sottostante la malattia e i ricercatori stanno sviluppando nuovi farmaci per prevenire e curare i tumori che affliggono le persone con AF. La scoperta che le aldeidi sono unicamente tossici per il DNA di individui con AF suggerisce nuove strategie terapeutiche. Noi continueremo a dedicare la nostra vita a questa causa. Abbiamo crescente fiducia nell'accelerazione del progresso scientifico, giustificando la nostra fervida speranza che, in futuro, le famiglie non dovranno più sperimentare il processo di lutto doloroso descritto in questo capitolo.

Commissione del Capitolo

Lynn Frohnmayer, MSW

Check-list di gestione clinica

Introduzione

L'Anemia Fanconi (AF) è una malattia complessa che può interessare tutti i sistemi del corpo. I pazienti sono a rischio di insufficienza midollare, leucemia, carcinoma a cellule squamose e altri tipi di tumori maligni. Inoltre, i pazienti possono essere affetti da altri aspetti della malattia, come anomalie del sistema endocrino, gastrointestinale, e del sistema scheletrico. Questa check-list, un compendio di suggerimenti di molti autori delle Linee guida AF, non comprende tutte le informazioni sull'AF e non deve prendere il posto della lettura delle informazioni complete fornite in questo libro. Molti dei test e delle procedure menzionate in questo capitolo non saranno adatti per ogni singolo paziente, né la seguente check-list presenta un elenco esaustivo dei possibili tests o trattamenti che ogni paziente AF potrebbe o dovrebbe ricevere. Piuttosto, questa check-list dovrebbe essere usata a discrezione del medico del paziente e deve essere adattata alle esigenze del singolo paziente e della sua famiglia.

Test diagnostici per l'AF

Chi dovrebbe essere testato? (dettagli nel capitolo 1)

- Tutti i bambini con più anomalie anatomiche, possibile sindrome VACTERL (anomalie congenite che colpiscono varie parti del corpo che tendono a verificarsi insieme), molto bassa statura, o pollici anomali dovrebbero essere testati per l'AF.
- Tutti i fratelli del paziente AF, indipendentemente dal fatto che abbiano segni o sintomi fisici, devono essere testati per escludere l'AF e per determinare se sono donatori compatibili per un eventuale trapianto di cellule staminali.
- Tutti i figli di individui con AF.
- I giovani adulti che presentano in età atipiche neoplasie specifiche, tra cui carcinomi a cellule squamose della testa e del collo o della vulva.
- Gli individui con una tossicità eccessiva dopo trattamento con chemioterapici alchilanti, soprattutto se con neoplasie maligne AF-correlate quali leucemia mieloide acuta o carcinoma a cellule squamose della testa e del collo.

Come vengono testati per pazienti AF? (descritto nei capitoli 1-2)

- Qualunque paziente per cui venga posto il sospetto di AF deve essere affidata a un medico specializzato in malattie del sangue, cioè un ematologo, per

► È bene sapere

I **cromosomi** sono fili di materiale genetico che si tramandano dai genitori ai figli. La maggior parte degli esseri umani hanno 23 coppie di cromosomi, di cui 1 paio di cromosomi sessuali (le femmine hanno due X; i maschi hanno una X e una Y).

Il **Diepossibutano** e la **mitomicina C** sono sostanze chimiche utilizzate per rompere i cromosomi in quello che è chiamato un **test di fragilità cromosomica**.

La **citometria a flusso** è uno strumento utilizzato per studiare il numero e i tipi di cellule presenti in un campione di sangue del paziente.

organizzare un test di fragilità cromosomica sui linfociti del sangue al diepossibutano (DEB) o mitomicina C (MMC). Negli Stati Uniti, questo test deve essere eseguito in un laboratorio clinicamente certificato (CLIA) che ha esperienza nella diagnostica dell'AF. Il test può essere effettuato anche utilizzando l'analisi dell'arresto del ciclo cellulare con citometria a flusso dopo l'esposizione a un agente che crea cross-links del DNA, come viene fatto in Germania per il test iniziale. Il Fanconi Anemia Research Fund (FARF), l'organizzazione con sede negli Stati Uniti che ha pubblicato questo libro, ha un sito web (www.fanconi.org) con un elenco dei centri in cui è possibile eseguire il test.

- Se i risultati dei test diagnostici sul sangue non sono conclusivi e c'è un'alta probabilità di diagnosi di AF sulla base della valutazione clinica, dovrebbe essere eseguito un prelievo di fibroblasti cutanei per avere un test più completo. Se il risultato rimane inconcludente, sono disponibili test diagnostici supplementari, anche se prevalentemente disponibile in Centri di assistenza completa dell'AF e sono ulteriormente descritti nel capitolo 2.

Dopo la diagnosi di AF: cosa succede?

► È bene sapere

La **valutazione citogenetica** esamina parti delle cellule del paziente, tra cui i cromosomi.

La **displasia renale** si riferisce alla formazione anomala del rene, con cisti irregolari.

L'**idronefrosi**, o gonfiore dei reni, si verifica quando l'urina si accumula e non è in grado di prendere la sua strada fuori dei reni.

La gestione medica dopo la diagnosi

La presa in carico della maggior parte dei pazienti dovrebbe essere coordinata da un ematologo con competenze in AF, in collaborazione con il medico

curante del paziente. Vedere il capitolo 3 per una discussione approfondita sulle cure ematologiche.

Anamnesi completa ed esame fisico

I pazienti con diagnosi di AF dovrebbero sottoporsi ad una completa valutazione di laboratorio e ad un esame fisico che abbia le seguenti componenti:

- **Storia familiare.** Valutare la consanguinità e l'anamnesi dei membri della famiglia con anemia, anomalie fisiche, o cancro.
- **Storia clinica passata.** Valutare esami emocromocitometrici precedenti, la presenza di malformazioni congenite (presenti alla nascita), gli interventi chirurgici pregressi e i farmaci utilizzati in precedenza.
- **Valutazione ematologica (sangue).** Determinare la conta completa delle cellule del sangue del paziente e la formula ed eseguire un aspirato del midollo osseo, la biopsia osteomidollare e la valutazione citogenetica su sangue midollare.
- **Valutazione epatica (del fegato).** Valutare gli enzimi epatici e la bilirubina totale.
- **Valutazione renale (del rene).** Valutare gli elettroliti sierici e la creatinina, ed eseguire un'ecografia per escludere la displasia renale, l'idronefrosi e anomalie della vescica e delle aree correlate.
- **Esame urologico.** Valutazione per anomalie strutturali esterni, reflusso genitourinario (GU), infezioni del tratto urinario e malformazioni GU. Se si ritrova un'anomalia renale in una femmina, la paziente deve essere valutata per malformazioni dell'apparato riproduttivo.
- **Valutazione endocrinologica (crescita e ormoni).** Valutare la funzione della tiroide, i parametri di ormone della crescita, la glicemia e/o la tolleranza al glucosio i lipidi e la densità minerale ossea.
- **Esame di orecchio e udito.** Questo esame dovrebbe essere effettuato da un otorinolaringoiatra (specialista di orecchio, naso, gola) per valutare la perdita di udito e/o anomalie strutturali delle orecchie.
- **Esame degli occhi.** Questo esame deve essere effettuata da un oculista, se clinicamente indicato.
- **Esame per il cancro della testa e del collo.** Questo esame dovrebbe essere eseguito da un otorinolaringoiatra.
- **Esame ginecologico (riproduttivo).** Questo esame dovrebbe essere eseguito da un ginecologo ed è consigliato alle pazienti di sesso femminile di età compresa tra 13 (solo esame esterno) e 18 (esame completo) anni e più grandi. L'età, così come la storia mestruale e sessuale detteranno le specificità dell'esame. Vedere la sezione *Tratto riproduttivo* di seguito per maggiori dettagli. Inoltre, il medico deve verificare la presenza di anomalie dell'apparato riproduttivo, se il paziente è noto per avere anomalie renali.
- **Esami di altri specialisti.** La natura di questi esami dipenderanno dalle esigenze individuali del paziente.

Consulenza genetica (descritta nel capitolo 17)

Al momento della diagnosi, il paziente e la famiglia dovrebbero essere indirizzati ad un consulente genetico che può spiegare l'iter dei tests genetici, chiarire la modalità di trasmissione dell'AF e fornire consulenza sulle problematiche riproduttive e, se è il caso, oncologiche.

Assegnazione del gruppo di complementazione gruppo (descritta nel capitolo 2)

L'identificazione del gruppo di complementazione AF e dei difetti genetici alla base dell'AF possono guidare la gestione clinica del paziente e aiutare a valutare il rischio di cancro del paziente.

In passato, l'analisi del gruppo di complementazione gruppo era prevalentemente eseguita da laboratori specializzati sull'AF, seguita dallo screening delle mutazioni dei geni AF.

Nel prossimo futuro, questo test iniziale sarà sostituito da approcci di sequenziamento ad alta risoluzione, che sono in grado di individuare la maggior parte dei difetti genetici in pazienti con AF.

Quando il difetto (o i difetti) di base non può essere identificato con questo approccio, o nei Paesi in cui questa tecnologia non è disponibile, il test complementazione retrovirale, il western blotting FANCD2, o il sequenziamento del gene candidato rimangono approcci praticabili per classificare ulteriormente i pazienti con AF, come descritto nel capitolo 2.

Analisi delle mutazioni (descritta nel capitolo 2)

L'analisi delle mutazioni (un test per determinare l'anomalia genetica di un paziente) è disponibile presso laboratori diagnostici specializzati e può essere usata per determinare o confermare il risultato iniziale dell'analisi del gruppo di complementazione. Questo tipo di analisi è anche utilizzata per eseguire altri tests genetici, come i tests sui possibili portatori o tests prenatali. Può guidare la pianificazione familiare e può rivelarsi importante per determinare se un paziente ha diritto a partecipare a futuri trials di terapia genica o altri studi di ricerca.

Diagnosi prenatale e diagnosi genetica preimpianto (dettagli nel capitolo 17)

Le famiglie che desiderano avere altri bambini potrebbero essere interessate a far eseguire una diagnosi genetica prenatale o preimpianto.

La diagnosi prenatale può essere eseguita tramite amniocentesi o CVS e può essere fatta con il test di fragilità cromosomica. Prima di eseguire la diagnosi genetica pre-impianto, la mutazione nel gene AF del paziente deve essere identificata.

Il medico dovrebbe indirizzare queste famiglie ad un'adeguata consulenza medica e genetica.

Vivere con l'AF: sfide future

► È bene sapere

La **leucemia mieloide acuta (LMA)** è una neoplasia del sangue e del midollo osseo.

Le **cellule ematiche** sono fabbricate nel midollo osseo, il materiale spugnoso all'interno delle ossa.

La **citopenia** si riferisce ad un numero anormalmente basso di cellule del sangue.

La **malattia da trapianto contro l'ospite (GvHD)** è una complicanza che può verificarsi dopo un trapianto di midollo osseo, quando le cellule immunitarie del materiale trapiantato considerano il paziente "estraneo" e attaccano l'organismo del paziente.

La **sindrome mielodisplastica (MDS)** si riferisce a un gruppo eterogeneo di disordini del midollo osseo in cui le cellule staminali emopoietiche sono anormali e non sono in grado di produrre cellule del sangue sane. Precedentemente era nota come "preleucemia".

Politerapia: un avvertimento sulle potenziali interazioni farmacologiche

Il coinvolgimento di molteplici specialisti introduce il rischio che i farmaci prescritti da un medico potranno interagire negativamente con quelli prescritti da un altro o che l'uso di farmaci senza prescrizione può interagire negativamente con i farmaci prescritti. È estremamente importante che tutti gli specialisti comunichino con il medico di riferimento per coordinare la presa in carico del paziente. Il paziente deve fare attenzione a condividere con il medico riferimento e gli altri specialisti tutti i farmaci prescritti e non soggetti a prescrizione, gli integratori alimentari e gli agenti omeopatici utilizzati.

Screening dei tumori

I pazienti con AF sono a rischio straordinario di sviluppare il cancro in età precoce e quindi richiedono sorveglianza permanente, indipendentemente dal fatto che abbiano subito un trapianto di midollo osseo. Vedere le raccomandazioni specifiche per sede nella sezione di seguito intitolata *Vivere con l'AF: problematiche organo-specifiche*.

L'esposizione alle radiazioni

Poiché i pazienti con AF hanno una maggiore sensibilità alle radiazioni (dipendente in parte dal gene AF interessato), il medico di riferimento coinvolto nella gestione del paziente deve collaborare con la famiglia del paziente e tutti coloro che lo prendono in cura per ridurre l'esposizione a radiazioni diagnostiche per quanto possibile.

► È bene sapere

Le **cellule staminali** sono cellule che possono svilupparsi in uno dei molti tipi di cellule specializzate dell'organismo.

Il **trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT)** è una procedura medica che distrugge le cellule staminali nel midollo osseo del paziente e le sostituisce con le cellule staminali dal midollo osseo di un donatore.

L'**antigene leucocitario umano (HLA)** è una proteina presente sulla superficie delle cellule del corpo, che aiuta l'organismo a determinare ciò che è "proprio o self" e ciò che è "estraneo". Un donatore HLA compatibile aumenta le probabilità che l'organismo del paziente accetterà il trapianto come "self".

Insufficienza midollare (descritta nel capitolo 3)

La maggior parte dei pazienti con AF sviluppa insufficienza del midollo osseo, tuttavia, l'età di insorgenza può essere molto variabile, anche tra fratelli affetti. Tutti i pazienti devono essere monitorati da un ematologo con esperienza in AF, indipendentemente dal fatto che abbiano coinvolgimento del midollo osseo. Uno schema dettagliato per il monitoraggio clinico dell' insufficienza midollare si trova nel capitolo 3.

Sindrome mielodisplastica (MDS) e leucemia mieloide acuta (LMA)

I pazienti con AF sono ad alto rischio di sviluppare MDS e LMA per cui devono essere monitorati attentamente per valutare l'eventuale insorgenza di MDS o leucemia franca e per identificare la presenza di anomalie citogenetiche che possono giustificare un intervento immediato. L'aspirato midollare, con o senza biopsia e la valutazione citogenetica dovrebbero essere realizzate una volta all'anno nei pazienti con AF che non sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali per consentire il confronto dello stato attuale del midollo del paziente con i precedenti. Si rimanda al capitolo 11 per un programma personalizzato per il monitoraggio clinico del midollo osseo e la tempistica di riferimento per la discussione con un centro trapianti.

Tipizzazione HLA

Si consiglia di eseguire precocemente la tipizzazione HLA ad alta risoluzione del paziente e dei familiari diretti per valutare la disponibilità di potenziali donatori di midollo osseo, in caso di cui si rendesse necessario un trapianto. Un medico esperto in trapianto può quindi decidere se c'è un donatore familiare idoneo e/o fare stime ragionevoli del tempo necessario per trovare un donatore nei registri di donatori non familiari in base alla tipizzazione HLA. In generale, comunque, per garantire cure mediche rapide ed efficaci, la ricerca di un donatore (se il paziente non ha un fratello donatore) deve essere iniziata almeno 4 mesi prima della necessità di trapianto e molto prima dello sviluppo della MDS o della leucemia mieloide acuta.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (dettagliato nei capitoli 11 e 12)

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) è attualmente l'unica terapia disponibile per la cura dei pazienti con AF con aplasia midollare, per prevenire la progressione in MDS o LMA e curare MDS o LMA esistenti.

Precazioni pre-trapianto in pazienti con AF

La diagnosi di AF deve essere confermata prima di procedere al trapianto. Il donatore, se familiare del paziente, deve essere testato per escludere la possibilità di AF. Il medico dovrebbe prendere tutto il tempo per discutere le questioni riguardanti la riproduzione con il paziente e la famiglia prima del trapianto, sapendo che il trapianto può influenzare la fertilità futura.

Selezione di un centro trapianti

Poiché i trapianti in pazienti con AF sono così complessi, i medici che hanno sviluppato queste linee guida credono fortemente che se un centro trapianti locale ha effettuato meno di 10 trapianti in pazienti con AF, il paziente deve essere indirizzato ad un centro trapianti con maggiore esperienza in trapianti AF, quando possibile.

Riquadro 1 **Assistenza post-trapianto**

Programma degli esami clinici post-trapianto

Per un calendario degli esami clinici necessari dopo il trapianto, consultare la Tabella 2 nel capitolo 12.

Complicanze precoci

Ricercare le complicanze precoci del trapianto, come la GvHD, il fallimento del trapianto, la tossicità d'organo e le infezioni.

Fornire uno stretto follow-up di eruzioni cutanee, diarrea, enzimi epatici, esame emocromocitometrico, tests per ricercare i virus e monitoraggio dei livelli di un dato farmaco.

Complicanze tardive

Monitorare il paziente per lo sviluppo di GvHD cronica, tossicità d'organo (cardiaca, polmonare, renale) o endocrinopatie (diabete, ipotiroidismo, disfunzione gonadica), osteoporosi, necrosi avascolare, e cancro, in particolare HNSCC e SSC anogenitali.

Profilassi per prevenire malattie infettive (da lieviti / funghi, infezioni virali, o da protozoi)

La maggior parte dei centri di trapianto si aspettano che il paziente rimanga nei pressi della struttura per un minimo di 100 giorni, durante il quale il paziente è a più alto rischio di sviluppare complicanze immunologiche (vale a dire rigetto del trapianto, GvHD e infezioni opportunistiche) associate al trapianto. I regimi di profilassi antibiotica di uso comune dopo il trapianto sono descritti nel capitolo 12.

Riquadro 1

Segue: **Assistenza post-trapianto*****La ricostituzione immunologica e le vaccinazioni dopo il trapianto***

Il paziente deve essere sottoposto ad uno screening per valutare la ricostituzione immunitaria 1 anno dopo il trapianto.

Il medico di base dovrebbe discutere l'esatta tempistica delle vaccinazioni con il medico esperto in trapianto.

Tutti i pazienti e i membri della famiglia delle loro famiglie dovrebbero ricevere il vaccino contro l'influenza ogni anno. Solo la formulazione intramuscolare deve essere somministrato perché il vaccino somministrato per via intranasale contiene il virus vivo, che mette il paziente a rischio di ammalarsi.

Follow-up ematologico

Dopo il trapianto, il medico trapiantologo deve determinare la frequenza dei controlli dell'emocromo e del midollo osseo.

In generale, gli aspirati midollari e le biopsie vengono eseguite più volte durante il primo anno dopo il trapianto. Lo schema seguito varia ampiamente in base al centro trapianti.

I successivi esami del midollo osseo sono raccomandati se il paziente ha chimerismo misto, rimane trasfusione dipendente, o se ci sono preoccupazioni per una bassa conta delle cellule ematiche del sangue periferico.

Follow-up oftalmologico

Le tre principali complicanze oculari dopo trapianto sono la cataratta, la secchezza oculare (di solito associati alla GvHD), e la retinopatia.

Qualsiasi cambiamento dell'acuità visiva deve essere valutato immediatamente.

Le trasfusioni di sangue e il sovraccarico di ferro***Le trasfusioni***

La trasfusione può influenzare negativamente i risultati del trapianto e dovrebbe essere evitata se possibile. Se le trasfusioni sono essenziali, i prodotti del sangue dovrebbe essere citomegalovirus (CMV) negativi e irradiati. I membri della famiglia non dovrebbero essere usati come donatori di sangue per il paziente. Il trapianto va preso in considerazione tempestivamente se sono necessarie trasfusioni regolari.

Il sovraccarico di ferro

I pazienti che ricevono trasfusioni multiple di emazie concentrate sono a rischio di accumulare livelli tossici di ferro. Il fegato, il cuore e gli organi endocrini sono i siti principali di accumulo di ferro, che può causare danno d'organo (ad esempio cirrosi epatica, insufficienza cardiaca, disfunzione endocrina). Per

una discussione approfondita della gestione del sovraccarico di ferro, fare riferimento al capitolo 3. È indicato indirizzare il paziente ad un gastroenterologo pediatrico o ad un ematologo con esperienza in tossicità del ferro per il monitoraggio del sovraccarico di ferro.

Nuovi trattamenti (descritti nel capitolo 13)

Se il paziente non ha i requisiti per i trattamenti attualmente disponibili per l'AF, lui o la famiglia devono contattare un'importante struttura medica con un centro di assistenza completa per l'AF per determinare se e dove nuovi trattamenti possono essere disponibili nella pratica clinica.

Inoltre, il Direttore dei Servizi di sostegno alle famiglie del FARF può aiutare i pazienti e le famiglie ad individuare i Centri in cui sono eseguiti eventuali studi clinici.

Vivere con l'AF: problematiche organo-specifiche

La salute delle ossa (descritta nei capitoli 6 e 7)

Il rischio relativo di bassa densità ossea nei pazienti con AF rimane controverso. Tuttavia, un trapianto di cellule staminali può aumentare il rischio di osteopenia o ridotta massa ossea, per tutti i pazienti indipendentemente dalla diagnosi sottostante.

La raccomandazione per i pazienti pre-trapianto è quello di ottenere uno screening della densità ossea (scansione DXA) all'età di 14 anni, con un follow-up, se necessario. Per i pazienti che hanno subito un trapianto, una scansione DXA dovrebbe essere ottenuta 1 anno dopo il trapianto, con monitoraggio successivo, se necessario. Indipendentemente dal trapianto, la menopausa precoce è un fattore di alto rischio di osteoporosi/osteopenia e esperti ginecologi che trattano le donne adulte con AF consigliano un attento monitoraggio della salute delle ossa. Il trattamento a lungo termine con corticosteroidi anche aumenta il rischio di osteoporosi/osteopenia. Studi recenti suggeriscono che sia gli uomini e che le donne AF possono essere a rischio di tali condizioni.

Orecchie e udito (descritto nel capitolo 8)

I pazienti con AF dovrebbero essere valutati da un otorinolaringoatra al momento della diagnosi per una possibile ipoacusia o anomalie strutturali dei timpani e/o degli ossicini dell'orecchio medio. Se il paziente ha anomalie strutturali, l'otorinolaringoatra può prendere in considerazione un eventuale intervento chirurgico per migliorare l'udito. Un audiologo dovrebbe valutare il paziente al momento della diagnosi per determinare se un sistema di amplificazione è utile se la perdita dell'udito è documentata. Questi sistemi possono essere utilizzati per i bambini dai 4 mesi. L'audiologo può aiutare la famiglia ad organizzare la Logoterapia, se necessario e deve anche rivolgersi al distretto

scolastico del paziente per informarsi in anticipo sui servizi di intervento (come previsto ad esempio negli Stati Uniti dalla nascita ai 21 anni dalla *Individuals with Disabilities Education Act*). Se un paziente con AF riceve farmaci potenzialmente ototossici (cioè, che possono mettere ridurre l'udito), come certi antibiotici per via endovenosa, agenti chelanti il ferro, e/o farmaci chemioterapici utilizzati durante trapianto di cellule staminali ematopoietiche, la funzione uditiva deve essere monitorata con audiogrammi seriati.

Tubo digerente (descritto nel capitolo 4)

I pazienti con problematiche gastrointestinali o epatiche dovrebbero essere valutati da un gastroenterologo. Un certo numero di persone con AF hanno sintomi gastrointestinali, come scarsa assunzione di cibo, nausea, dolore addominale, e/o diarrea. Questi problemi possono influenzare l'alimentazione e/o la qualità della vita nei pazienti con AF. Il medico deve interrogare il paziente la famiglia sui sintomi gastrointestinali durante le visite cliniche di routine, in quanto i pazienti spesso non rivelano queste problematiche volontariamente.

Le complicazioni epatiche degli androgeni sono anche una problematica nei pazienti affetti da AF. Gli androgeni, che possono essere usati per trattare bassi livelli delle cellule del sangue nell'AF, sono associati a più complicanze epatiche. Gli enzimi epatici devono essere monitorati ogni 3-6 mesi nei pazienti trattati con androgeni e un'ecografia epatica ogni 6-12 mesi è raccomandata.

► **È bene sapere**

L'**osteopenia** si riferisce alla riduzione della massa ossea.

L'**osteoporosi**, una condizione più grave, si riferisce alla presenza di ossa fragili che si rompono facilmente.

Un **test di tolleranza al glucosio orale** misura la capacità del corpo di regolare la glicemia. Questo test può aiutare a determinare se un paziente ha pre-diabete o diabete.

Un **difetto del radio / delle dita della mano** è un'anomalia congenita che colpisce le ossa nella mano e dell'avambraccio.

Crescita e ormoni (descritto nel capitolo 7)

Molti bambini e adulti con AF hanno problemi endocrini, tra cui deficit di orrone della crescita, ipotiroidismo, ritardo puberale, o diabete. Per garantire una cura ottimale, il paziente deve consultare un endocrinologo o un pediatra endocrinologo (un medico con esperienza in crescita e pubertà), così come altri sub-specialisti come indicato.

- **Valutazione di base e in itinere.** Al momento della diagnosi e ogni anno, ogni paziente dovrebbe ricevere una valutazione di base endocrina approfondita.

- **Crescita.** Cause nutrizionali e mediche di scarsa crescita dovrebbero essere individuate prima possibile per un trattamento ottimale. La crescita nei bambini con AF dovrebbe essere seguita clinicamente. L'altezza, determinata con uno stadiometro, dovrebbe essere riportata su una curva di crescita con cadenza almeno annuale.
- **Pubertà.** L'inizio della pubertà dovrebbe essere valutato da almeno un esame fisico annuale per valutare stadio e progressione. Dopo i 12 anni, le concentrazioni di ormoni della pubertà devono essere ottenute almeno ogni 2 anni, se necessario per valutare la progressione puberale.
- **Tolleranza al glucosio.** Un test di tolleranza al glucosio orale di 2 ore (OGTT) con i livelli di insulina devono essere eseguiti e ripetute come stabilito dall'endocrinologo.
- **Dieta ed esercizio fisico.** Tutte le persone con diagnosi di AF, indipendentemente dai risultati dell'OGTT, devono aver cura di impegnarsi in un regolare esercizio fisico e seguire una dieta sana che fornisca calorie adeguate e segue le linee guida della American Diabetes Association. I cibi ricchi di dolci dovrebbero essere evitati.

Mani e braccia (descritti nel capitolo 5)

I pazienti con anomalie della mano o del braccio devono essere valutati al momento della diagnosi da parte di un chirurgo ortopedico con esperienza in anomalie congenite degli arti. È molto importante che il chirurgo possieda una specializzazione in chirurgia della mano. Indirizzare precocemente il paziente a un ortopedico specialista di arti superiori è importante per avere il migliore risultato chirurgico possibile. Il chirurgo ortopedico deve consultarsi con il medico di riferimento del paziente. Il chirurgo dovrebbe fornire sostegno emotivo al paziente e alla famiglia e avviare discussioni aperte sull'adattamento psicologico del paziente alle anomalie della mano o del braccio.

Testa e collo (descritto nel capitolo 14)

I pazienti con AF sono a rischio molto elevato di sviluppare carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC). La corretta prevenzione, la sorveglianza e il trattamento dell' HNSCC sono essenziali (Riquadro 2).

Bocca e denti (descritto nel capitolo 10)

Tutti i pazienti con AF dovrebbero sottoporsi a controlli regolari almeno ogni 6 mesi da un dentista esperto in rischi di cancro in AF. L'esame dovrebbe includere uno screening accurato per un possibile cancro orale.

Nota speciale per i pazienti post-trapianto. A causa del rischio di batteriemia, i pazienti non dovrebbero ricevere pulizia dentale, estrazioni, o altre procedure invasive per almeno 1 anno dopo il trapianto.

Riquadro 2
Tumori della testa e del collo

Prevenzione

A partire all'età di 10 anni, il paziente dovrebbe essere sottoposto ad un esame approfondito ogni 6 mesi da parte di un otorinolaringoatra, un chirurgo orale, o un altro medico esperto nella rilevazione di tumori della testa e del collo e che abbia esperienza con FA. L'esame dovrebbe includere un'attenta esplorazione di rinofaringe, orofaringe, ipofaringe e laringe.

Mantenere una buona igiene orale.

Ridurre al minimo le esposizioni all'alcool (compresi i collutori che contengono alcool) ed evitare l'uso di tabacco e l'esposizione passiva al fumo.

Ricevere il ciclo di vaccinazione HPV, con inizio a 9 anni sia per i ragazzi e le ragazze in base alle raccomandazioni delle società pediatriche in tutto il mondo, per evitare possibilmente il carcinoma a cellule squamose associato all'HPV.

Trattamento e sorveglianza

Le lesioni sospette devono essere immediatamente esaminate tramite ispezione, brushing, o biopsie. Se si diagnostica una lesione precancerosa, la frequenza delle valutazioni esami dovrebbero aumentare a ogni 2 o 3 mesi, a discrezione del medico. Le lesioni maligne devono essere trattate immediatamente, poiché per curarle deve essere realizzata un'asportazione chirurgica precoce. Il trattamento deve essere discusso con un ematologo/oncologo con esperienza nell'AF. Il monitoraggio aggressivo da parte del chirurgo è un must assoluto per i pazienti già trattati per neoplasie di testa e collo.

Apparato riproduttivo (descritto nel capitolo 6)

Le pazienti con AF possono sperimentare una varietà di problemi ginecologici, tra cui anomalie strutturali, pubertà ritardata, diminuzione della fertilità, menopausa precoce e un alto rischio di carcinoma a cellule squamose del trato genitale inferiore, che comprende cervice, vagina, vulva e rischio di tumori anali.

- **Esami ginecologici.** Cominciando all'età di 13 anni, la paziente dovrebbe essere sottoposta ad esami annuali da parte di un ginecologo per l'ispezione visiva dei genitali esterni. Dai 18 anni, le pazienti sessualmente inattive dovrebbero essere sottoposte ad esami ginecologici annuali completi con esame citologico cervicale (Pap test) e dovrebbe essere fatta una discussione sulle malattie sessualmente trasmissibili e la contraccuzione. Le donne attive sessualmente con AF dovrebbero sottoporsi a regolari esami completi. Una colposcopia e una biopsia dovrebbe essere realizzate se le lesioni identificate durante l'esame clinico o l'esame citologico cervicale della paziente sono anormali.

- **Vaccinazione contro l'HPV.** Il paziente deve ottenere un ciclo di vaccinazione per il papillomavirus umano (HPV) con inizio a 9 anni di età per prevenire l'infezione da HPV e potenzialmente ridurre i tumori HPV-associati.
- **Anomalie dell'apparato riproduttivo.** Il medico deve verificare la presenza di anomalie dell'apparato riproduttivo se la paziente ha anomalie renali note.
- **Cancro al seno.** La sorveglianza del cancro al seno, che comprende esami del seno annuali, dovrebbe iniziare intorno ai 20 anni. Le mammografie di screening possono essere iniziati dai 25 anni o se viene rilevata una massa; tuttavia, i rischi e i benefici della mammografia e le sue alternative devono essere considerati alla luce dell'ipersensibilità alle radiazioni delle cellule AF. Vedi capitolo 6 per raccomandazioni più specifiche.
- **Gravidanza.** Il medico deve discutere le opzioni riproduttive con le pazienti femmine prima di trapianto, sapendo che il trapianto può influenzare ulteriormente la fertilità futura. La paziente non deve prendere androgeni durante la gravidanza. Anche se la gravidanza per le donne con AF che non sono state trapiantate non è pericolosa per la vita, può comunque avere un impatto sull'insorgenza o la gravità dell'insufficienza del midollo osseo, cosa che richiede una sorveglianza più intensa. Le gravidanze devono essere considerate ad alto rischio e devono essere co-gestite da uno specialista in medicina materno-fetale e da un ematologo. Le gravidanze dopo il trapianto di cellule staminali si sono verificate, ma sono rare.
- **Menopausa.** Le pazienti con AF di solito hanno una menopausa precoce. Così, il medico deve considerare il rischio di condizioni post-menopausa come l'osteoporosi, le malattie cardiovascolari, il cancro al seno e la gestione delle vampe di calore.

Cute (descritto nel capitolo 9)

I pazienti con nevi sospetti o altre lesioni cutanee anomale dovrebbe essere valutati da un dermatologo. Tutti i pazienti con AF dovrebbero limitare l'esposizione al sole e usare la protezione solare per ridurre il rischio di cancro della cute. I pazienti post-trapianto dovrebbero limitare l'esposizione al sole per ridurre il rischio di cGvHD cutanea.

Vivere con l'AF: transizione a un servizio di cura degli adulti

Ai pazienti con AF viene di solito fatta diagnosi durante l'infanzia e la loro assistenza medica è gestita in ambito pediatrico. Quando i pazienti raggiungono l'età adulta, il medico e il paziente devono sviluppare un piano per una transizione senza soluzione di continuità all'assistenza medica per adulti. Tale piano deve consentire di avere tempo sufficiente per educare il paziente adolescente e la sua famiglia in merito alla transizione e per individuare risorse mediche adeguate per adulti.

La creazione di un piano di assistenza sanitaria per adulti (descritto nel capitolo 16)

Il piano di assistenza sanitaria per adulti dovrebbe includere la sorveglianza e il trattamento di tutti gli aspetti della malattia, compresi:

- L'assistenza sanitaria preventiva.
- La valutazione ematologica dei pazienti che hanno sono stati sottoposti a trapianti, come specificato dai trapiantologi. I pazienti che non sono ancora stati trapiantati dovrebbero consultare esperti nel trapianto di adulti AF.
- Prosecuzione della prevenzione sorveglianza rigorose del cancro, in particolare di carcinomi della testa e del collo e ginecologici.
- Screening per malattie vascolari e cardiache dopo trapianto di midollo osseo (elettrocardiogramma [ECG] e ecocardiogramma).
- Screening per condizioni endocrine connesse, come anomalie della funzione tiroidea, diabete mellito, riduzione della fertilità, e osteoporosi.
- Screening per gli effetti del trattamento che si manifestano più tardi nel corso della vita, come la cataratta. I pazienti che ricevono trasfusioni devono essere sottoposti a screening per il sovraccarico di ferro o gli effetti della terapia ferro-chelante.
- Vaccinazione contro l'HPV per aiutare a prevenire SCC.
- Consultazioni ginecologiche per lo screening per il cancro, per il monitoraggio delle mestruazioni, per gestire problemi di fertilità e menopausa.

La qualità della vita in pazienti adulti con AF

La qualità della vita varia notevolmente tra i pazienti adulti affetti da AF. Alcuni possono avere deficit neurocognitivi e hanno bisogno di supporto per istruzione, formazione, lavoro, rapporti con la comunità o interpersonali assistenza. Prima o poi, i pazienti con AF possono sperimentare ansia, depressione, isolamento sociale, difficoltà di reinserimento nella società o scuola dopo trapianto o il trattamento per il cancro e problemi durante il passaggio attraverso la complessa area dell'assicurazione sanitaria. Programmi per affrontare queste esigenze sono disponibili in molte comunità. Inoltre, il Direttore dei Servizi di sostegno alle famiglie del FARF è in grado di fornire pazienti e famiglie assistenza nell'individuazione di risorse per affrontare problemi psicosociali o medici.

Commissione del Capitolo

Margaret MacMillan, MD

Abbreviazioni e termini importanti

Le definizioni sono riprese da versioni precedenti di queste linee guida o provengono da diversi capitoli di questa edizione.

AA *Anemia aplastica.* Una condizione che si verifica quando il midollo osseo non riesce a produrre quantità e tipo di cellule del sangue corretti.

Adenocarcinomi Tumori che si formano dalle cellule che rivestono gli organi interni.

ALP *Fosfatasi alcalina.* Enzima utilizzato per rilevare malattie del fegato e ossee.

ALT *Alanina aminotransferasi.* Un enzima utilizzato per valutare la funzione epatica.

Alterata tolleranza al glucosio Le persone con ridotta tolleranza al glucosio hanno difficoltà a ridurre gli zuccheri presenti nella loro dieta, ma ancora non hanno il diabete.

AML (o LMA in italiano). Leucemia mieloide acuta. Neoplasia del sangue e del midollo osseo.

ANC *Conta assoluta dei neutrofili.* Numero di neutrofili nel sangue. I neutrofili sono cellule del sistema immunitario che combattono le infezioni.

Androgeni Ormoni prodotti nel corpo che stimolano lo sviluppo di caratteri sessuali maschili, come ad esempio la formazione di testicoli e la produzione di spermatozoi.

Anomalie clonali Cambiamenti nella struttura o numero di cromosomi in alcune cellule del midollo osseo.

Anoscopia Procedura medica in cui il medico utilizza uno strumento a forma di tubo chiamato anoscopio per cercare anomalie all'interno dell'ano e del retto.

Anticorpi Proteine prodotte dal sangue per attaccare materiale estraneo come batteri, virus, o trapianti, che il corpo non riconosce come parte del self.

AST *Aspartato aminotransferasi.* I livelli di questo enzima sono misurati per rilevare danni al fegato.

ATG *Globuline antitimocita.* Anticorpi di origine animale che attaccano le cellule immunitarie del paziente. Il trattamento con ATG aiuta a prevenire il rigetto di un trapianto da parte del sistema immunitario del paziente. L'ATG è usato anche come terapia per l'anemia aplastica.

Atresia duodenale Condizione in cui l'ingresso del piccolo intestino, noto come duodeno, è incompleto o stenotico e non consente al contenuto dello stomaco di entrare nell'intestino.

Autosomica dominante (condizione). Condizione genetica che può trasmessa quando un individuo eredita solo una copia di un gene anormale. È definita "dominante" perché è sufficiente trasmettere solo una copia del gene per avere la malattia.

Autosomica recessiva (condizione). Condizione genetica che si trasmette quando un individuo eredita due copie di un gene anomalo: una copia dalla madre e un'altra dal padre. Si definisce "recessiva", perché la persona deve ereditare entrambe le copie del gene per sviluppare la malattia. Questo gene è situato in uno dei cromosomi numerati da 1 a 22, che sono chiamati autosomi.

Basofilo Tipo di globulo bianco che è coinvolto nelle reazioni allergiche.

BCC *Carcinoma a cellule basali.* Il tipo più comune di cancro della cute nella popolazione generale.

Biopsia Procedura medica in cui il medico rimuove un piccolo pezzo di tessuto, che viene poi esaminato al microscopio per determinare se è presente displasia (condizione precancerosa) o cancro.

BMI *Indice di massa corporea.* Misura della forma fisica che tiene conto dell'altezza e del peso corporeo.

BMT *Trapianto di midollo osseo.* Procedura medica in cui il midollo osseo del paziente viene sostituito con midollo osseo da un donatore adeguato. Nella maggior parte dei casi, il midollo osseo del paziente sarà distrutto da farmaci o radioterapia prima di eseguire il trapianto.

BU *Busulfano.* Uno dei farmaci usato per il condizionamento pre-trapianto.

Capacità ferro legante Test che rivela la quantità di transferrina che non viene utilizzata per trasportare il ferro. La capacità di legame diminuisce se la quantità di ferro nel corpo aumenta.

CBC *Esame emocromocitometrico completo.* Fornisce il numero e/o la percentuale e/o le caratteristiche delle cellule del sangue, cioè i globuli bianchi, i globuli rossi, e le piastrine.

Cellula B Tipo di globuli bianchi, linfociti, che è responsabile della produzione di anticorpi.

Cellule staminali Cellule che possono svilupparsi in uno dei molti tipi di cellule specializzate nel corpo.

Cellule staminali ematopoietiche Cellule rare presenti nel midollo osseo e nel cordone ombelicale. Queste cellule sono uniche perché hanno il potenziale per svilupparsi in uno qualsiasi dei vari tipi di cellule del sangue presenti nell'organismo. Le cellule staminali da cordone ombelicale possono essere estratte alla nascita e sia devolute a un banca pubblica o conservate in una banca privata per un utilizzo futuro della famiglia.

Cellule staminali pluripotenti Cellule in grado di svilupparsi in quasi ogni tipo di cellula del corpo. Le cellule staminali si trovano negli embrioni, nel sangue del cordone ombelicale e nel sangue e nel midollo osseo degli adulti.

Cellule T Globuli bianchi che giocano un ruolo chiave nella risposta immunitaria distruggendo il materiale che è considerato "estraneo".

Centralizzazione Procedura chirurgica che muove e centra il polso sulla parte finale dell'ulna (un grande osso dell'avambraccio).

Chelazione L'uso di un chelante (un composto chimico organico che lega e rimuove gli ioni metallici libero) per legarsi con un metallo (ad esempio il ferro) nel corpo. La chelazione può inattivare e/o facilitare l'escrezione di un metallo tossico. Nei pazienti AF, spesso si riferisce ad un metodo per eliminare il ferro in eccesso.

CIBMTR *Center for International Blood and Marrow Transplant Research.* Organizzazione che sostiene la ricerca per scoprire, applicare e migliorare le terapie per l'insufficienza midollare. Per saperne di più consultare il sito <http://www.cibmtr.org>.

Citologia anale A volte chiamata Pap test anale, si tratta di un test di screening utilizzato per rilevare i tumori e le lesioni precancerose anali. Durante il test, le cellule sono raccolte a livello dell'ano ed esaminate al microscopio per identificare anomalie.

Citometria a flusso Tecnica di laboratorio utilizzata per diagnosticare tumori del sangue e altre condizioni, che permette di separare, contare e valutare cellule con distinte caratteristiche.

Citopenia Numero anormalmente basso di cellule del sangue.

Clastogeno Agente che induce rotture nei cromosomi.

Clone Popolazione di cellule.

CMV *Citomegalovirus* virus relativamente comune della famiglia degli herpes che provoca sintomi lievi in persone sane, ma può rappresentare un grave rischio per la salute negli individui immunocompromessi.

Colposcopia Procedura medica in cui un medico utilizza un dispositivo.

Cortisol Steroide prodotto dall'organismo che svolge ruoli importanti nella risposta allo stress, nell'immunità, nel metabolismo dei nutrienti, e in altri processi.

Cromosomi Filamenti di DNA che si tramandano dai genitori ai figli. La maggior parte degli esseri umani hanno 23 coppie di cromosomi, di cui 1 paio di cromosomi sessuali (le donne hanno due cromosomi sessuali X; i maschi hanno una X e una Y).

Cross-links del DNA Si riferisce a due tipi di legami del DNA. Interstrand: quando una molecola si lega a due posizioni sulla stessa molecola di DNA; Interstrand: quando una molecola si lega a due differenti molecole di DNA.

CSA *Ciclosporina*. Farmaco che sopprime il sistema immunitario e viene usato per prevenire il rigetto del trapianto.

Curve di crescita Diagrammi che permettono ai medici di monitorare la crescita di un bambino nel tempo rispetto ad altri bambini della stessa età e sesso.

CY *Ciclofosfamide*. Farmaco capace di uccidere specifici tipi di cellule. Questo farmaco è usato per sopprimere il sistema immunitario ed è usato anche per trattare il cancro.

DEB *Diepossibutano*. Sostanza chimica usata nel test di rottura cromosomica di ingrandimento chiamato colposcopio per esaminare la vulva, la vagina e la cervice. La procedura consente al medico di trovare i tessuti anormali che possono essere non evidenti ad occhio nudo.

Dislipidemia Livelli non normali di colesterolo e trigliceridi.

Displasia renale Formazione anomala del rene, con cisti irregolari.

DXA Il test principale utilizzato per identificare l'osteoporosi e la bassa massa ossea. Esso utilizza una radiografia a bassa energia per valutare la densità ossea dell'anca e/o della colonna vertebrale e talvolta del polso.

EA (AE in italiano) *Atresia esofagea*. Una condizione in cui l'estremità inferiore dell'esofago (il tubo che collega la bocca allo stomaco), è incompleta o stenotica e non consente il passaggio di cibo dall'esofago allo stomaco.

EBV *Virus di Epstein-Barr*. Un virus della famiglia degli herpes che può essere riattivato dopo trapianto di midollo osseo, con conseguente malattia linfo-proliferativa post-trapianto (PTLD) o linfoma.

Effetti tardivi Condizioni di salute che si manifestano più tardi nella vita. Per esempio, problemi di salute associati al trapianto di midollo osseo che si sviluppano mesi o anni dopo la procedura.

Endocrino Il sistema endocrino produce gli ormoni che permettono al corpo di svilupparsi e funzionare.

Ereditarietà X-linked recessiva Geni che vengono ereditati dal cromosoma X. I maschi hanno un cromosoma X; le femmine ne hanno due. Se un disturbo è recessivo legato all'X, vuol dire che le femmine devono ereditare due copie di un gene anormale per sviluppare la malattia, mentre i maschi hanno bisogno di ereditarne solo una.

Eritrociti Conosciuti anche come globuli rossi. Portano ossigeno ai tessuti dell'organismo.

Eritroplachia Conosciuta anche come eritroplasia. Chiazza eritematosa nella mucosa orale o genitale, che è considerata una lesione precancerosa.

Esofagoscopia Esame dell'esofago mediante un endoscopio flessibile, uno strumento sottile come un tubo con una luce e una lente per favorire la visualizzazione.

Esoni Segmenti di DNA che contengono le informazioni necessarie per produrre proteine.

Espansione clonale Aumento della percentuale di cellule con anomalie identiche.

Eterozigoti Ognuno ha due copie di quasi tutti i geni. Eterozigote significa che una delle copie di un gene è leggermente diversa dall'altra. Un gene può avere una mutazione AF e l'altra non può (cioè, un portatore è eterozigote). Un individuo con AF può essere eterozigote se ha due mutazioni in geni AF diversi.

Evoluzione clonale Processo con cui le cellule acquisiscono nuove anomalie.

FA (AF in italiano) *Anemia di Fanconi*. Malattia ereditaria che colpisce la capacità del midollo osseo di produrre cellule del sangue.

Ferritina Proteina che lega e immagazzina il ferro. I livelli di ferritina nel sangue aumentano quando la quantità di ferro nel corpo aumenta.

FISH *Ibridazione in situ fluorescente.* Tecnica di laboratorio che permette la visualizzazione delle anomalie cromosomiche nelle cellule.

FIV *Fecondazione in vitro.* Trattamento per l'infertilità, in cui gli ovociti sono rimossi dalle ovaie di una donna e sono fecondati dallo sperma maschile in laboratorio. Gli ovociti fecondati vengono poi impiantati nell'utero della donna.

FLU *Fludarabina.* Farmaco in grado di sopprimere il sistema immunitario prima del trapianto per prevenire il rigetto delle nuove cellule staminali emopoietiche, anche usato per trattare alcuni tipi di cancro.

Fotoferesi extracorporea Procedura utilizzata per il trattamento della cGvHD, in cui il sangue del paziente viene trattato con farmaci che si attivano quando sono esposti a luce ultravioletta (UV).

Frequenza dei portatori La percentuale di portatori in una popolazione.

FSH *Ormone follicolo stimolante.* Ormone prodotto dall'ipofisi che stimola la crescita dei follicoli ovarici nelle donne e delle cellule che producono sperma negli uomini.

G-banding Tecnica di laboratorio utilizzata per la visualizzazione cromosomi.

Glucosio Zucchero che fornisce combustibile alle cellule umane per funzionare.

Granulociti Tipo di globuli bianchi. Sono chiamati anche neutrofili o leucociti polimorfonucleati (poli), sono le cellule che combattono le infezioni.

Gruppo di complementazione Un gruppo di geni che lavora insieme per produrre le caratteristiche fisiche di una persona. Prima dell'identificazione dei geni e delle mutazioni genetiche che causano l'AF, i pazienti con la malattia erano classificati in sottocategorie note come gruppi di complementazione basate sulle caratteristiche cellulari del paziente. Questi gruppi di complementazione corrispondono ai vari geni AF (per esempio, le persone che appartengono al gruppo di complementazione A hanno mutazioni nel gene FANCA, mentre gli individui che ne fanno parte del gruppo complementazione B hanno mutazioni nel gene FANCB).

GvHD *Malattia da trapianto contro l'ospite.* Complicanza che può verificarsi dopo un trapianto se le cellule immunitarie nel materiale trapiantato identificano il paziente come "estrangeo" e erroneamente attaccano le cellule del paziente.

Hgb *Emoglobina.* Proteina del globulo rosso responsabile del trasporto di ossigeno alle varie parti del corpo attraverso il flusso sanguigno.

HLA *Antigene leucocitario umano.* Proteina presente sulla superficie delle cellule del corpo; questa proteina aiuta il corpo a determinare ciò che è "self" e ciò che è "estrangeo". Un donatore HLA compatibile aumenta le probabilità che l'organismo del paziente accetterà il trapianto come "self".

HPV *Papillomavirus umano.* La più comune infezione sessualmente trasmessa.

HSCT Trapianto di cellule emopoietiche: procedura medica che distrugge le cellule staminali del midollo osseo del paziente e le sostituisce con le cellule staminali del midollo osseo del donatore.

Idronefrosi Gonfiore dei reni; si verifica quando l'urina si accumula e non è in grado di essere eliminata al di fuori dei reni.

Infezioni opportunistiche Questo tipo di infezione è comune in pazienti immunocompromessi che non sono in grado di combattere i microbi che normalmente non provocano malattie nell'uomo.

Ipoplasia Sviluppo ridotto o incompleto di un organo o di un tessuto del corpo.

Ipotiroidismo Condizione causata da bassi livelli di ormone tiroideo. Questa condizione può contribuire a problemi riproduttivi, compresi cicli mestruali irregolari e difficoltà a rimanere incinta.

Leucemia La leucemia è un gruppo di malattie del midollo osseo che comporta un aumento incontrollato dei globuli bianchi (leucociti).

Leucoplaschia Macchie bianche di origine epiteliale che possono verificarsi nella cavità orale. Possono precedere il cancro.

Linfociti Tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni con la produzione di anticorpi e altre sostanze protettive. Ci sono due tipi: cellule B e T.

Macchie caffè latte Macchie cutanee piatte e marrone chiaro.

Macrofago Globulo bianco che aiuta a distruggere i microrganismi ed è coinvolto nella risposta immunitaria.

Malformazioni anorettali Spettro di disturbi che coinvolgono il retto e ano. Queste malformazioni possono includere una stenosi dell'ano, una mancata connessione del retto all'ano, o una comunicazione anomala tra il retto e un'altra parte del corpo, quali il tratto urinario o il sistema riproduttivo.

MDS *Sindrome mielodisplastica.* Questa sindrome comprende un gruppo di condizioni di salute che si sviluppano quando un certo tipo di cellule del sangue (noto come linea mieloide) non è presente in numero sufficiente nel midollo osseo. Questa sindrome è stata precedentemente noto come "preleucemia".

Melanoma Una forma aggressiva di cancro della cute.

Midollo osseo Materiale spugnoso all'interno delle ossa dove vengono prodotte le cellule del sangue.

miRNA *microRNA.* Brevi segmenti di acido ribonucleico che legano e rilasciano prodotti specifici del codice genetico (cioè geni trascritti, noto come trascritti RNA).

MMC *Mitomicina C.* Composto chimico usato nel test di rottura cromosomica.

MMF *Mofetile Micofenolato.* Farmaco usato per sopprimere il sistema immunitario nei pazienti che ricevono trapianti.

Mosaicismo Cellule nel sistema sanguigno che sono geneticamente differenti da altre. Nell'AF, il termine mosaicismo è principalmente usato per descrivere le cellule in cui per una mutazione spontanea il gene difettoso AF torna alla normale sequenza di DNA, sia in cellule staminali che in linfociti T.

MTX *Methotrexate.* Farmaco che impedisce la crescita di alcuni tipi di cellule. Questo farmaco è usato per trattare la leucemia e di altri tipi di cancro.

Mutazioni bialleliche Cambiamenti genetici che si trovano in entrambe le copie (alleli) dello stesso gene.

Necrosi asettica dell'osso Perdita di osso principalmente nelle articolazioni di anca, ginocchio e spalle.

Neutrofili Cellule del sistema immunitario che combattono le infezioni.

Neutropenia Condizione di salute caratterizzata da livelli di neutrofili anormalmente bassi nel sangue. I neutrofili sono cellule del sistema immunitario che combattono le infezioni. Pertanto, la neutropenia può portare a infezioni più frequenti o gravi.

NMDP *National Marrow Donor Program.* Questo programma con sede negli Stati Uniti gestisce la essere l'essere parte del registro di donatori volontari di midollo osseo, cellule staminali periferiche e del sangue del cordone ombelicale

Omozigote Entrambe le copie di un gene sono esattamente le stesse. Un individuo con AF è omozigote se lui o lei ha la stessa mutazione genica in entrambe le copie del gene AF.

Osteopenia Densità ossea inferiore al normale. L'osteopenia porta spesso a osteoporosi.

Osteoporosi Ossa fragili che si rompono facilmente. Ciò si verifica quando i minerali e le proteine sono esaurite nelle ossa.

Pap test Test ginecologico usato per rilevare il cancro della cervice uterina e lesioni precancerose. Conosciuto anche come test citologico cervicale.

PGD *Diagnosi genetica preimpianto.* Tecnologia esaminare i profili genetici di embrioni ottenuti in vitro prima dell'impianto in un utero di una donna.

PH *Peliosi epatica.* Condizione che si verifica quando i vasi sanguigni nel fegato chiamati sinusoidi diventano eccessivamente dilatati e formano grandi spazi pieni di sangue, come cisti, che sono sparsi in tutto il fegato.

PLT Piastrine. Frammenti discoidali di cellule che circolano nel sangue e contribuiscono a promuovere la coagulazione presso il sito di un taglio o ferita.

Polidattilia pre-assiale Mano con più di un pollice. I pollici possono essere fusi insieme o possono essere separati.

Politerapia La somministrazione di molti farmaci diversi durante il trattamento per la stessa malattia.

Pollice trifalangeo Pollice che ha un osso extra (chiamato falange) che può variare in dimensioni e forma.

Pollicizzazione Procedura chirurgica che crea un pollice funzionale spostando il dito indice e i suoi nervi, arterie, tendini e muscoli nella posizione del pollice.

Portatore (carrier). Individuo che eredita una singola copia di un gene anormale per una malattia autosomica recessiva. I portatori di solito non sviluppano la malattia, ma possono trasmettere una copia del gene anomalo ai loro figli.

Pouce flottant Il cosiddetto pollice "flottante" manca di ossa ed è quindi composto della pelle e dei tessuti molli.

Radializzazione Procedura chirurgica che riallinea il polso del paziente.

Radio Una delle due ossa lunghe dell'avambraccio, il radio è il più breve e il più spesso.

Recessiva Una mutazione è detta recessivo se un individuo deve ereditare due copie del gene mutato, per avere la malattia. Gli individui con un gene mutato e un gene normale sono sani. Si chiamano "eterozigoti" o "portatori".

Saturazione della transferrina La quantità di ferro trasportato dalla proteina transferrina nel sangue. La saturazione aumenta quando la quantità di ferro nel corpo aumenta.

SCC *Carcinoma a cellule squamose.* Tipo di cancro che deriva dalle cellule squamose. Comunemente si trova sulla cute e nella cavità orale.

Sindrome da intestino corto Questa condizione si verifica quando i nutrienti del cibo non sono adeguatamente assorbiti perché un grande segmento del piccolo intestino è non funzionale o è stato rimosso chirurgicamente.

Sindrome di Sweet È anche chiamata dermatosi neutrofila acuta. Rara condizione dermatologica che si presenta con placche o noduli eritematosi dolorosi.

Sistema gastrointestinale Questo sistema digerisce il cibo e assorbe le sostanze nutritive di cui il corpo umano ha bisogno per funzionare correttamente.

Stress ossidativo Si verifica quando i livelli di ossigeno e i suoi prodotti, le specie reattive dell'ossigeno, sono troppo elevati nelle cellule. Lo stress ossidativo può portare al danno al DNA e altri danni cellulari.

TBI *Irradiazione totale corporea.* La radioterapia estesa a tutto il corpo, di solito seguita da trapianto di sangue del cordone ombelicale, midollo osseo o di cellule staminali periferiche.

TEF *Fistola tracheoesofagea.* Comunicazione anomala tra l'esofago e la trachea, che può causare passaggio di cibo dall'esofago nelle vie aeree o di aria nell'esofago.

Terapia con cellule staminali Nuova strategia di trattamento che introduce le cellule staminali nuove e sane nel corpo di un paziente per contribuire a sostituire, riparare o rigenerare tessuti malati.

Terapia genica con cellule staminali Un nuovo trattamento che unisce la terapia genica e la terapia con cellule staminali nel tentativo di correggere un gene difettoso nelle cellule staminali del destinatario. Le cellule staminali sono ottenute dal paziente, fatte crescere e “corrette” in laboratorio e quindi reinfuse al paziente.

Terapia genica Nuova strategia di trattamento che tenta di “correggere” le informazioni genetiche o il DNA, sostituendo un gene associato con una malattia con la versione sana del gene.

Test di rottura (fragilità) cromosomica Spesso è il primo test per la diagnosi di un paziente con AF, questo test misura i tipi e tassi di rotture e riarrangiamenti presenti nei cromosomi delle cellule. Rivela anche come i cromosomi potranno ripararsi dopo il danno.

Transaminasi epatiche Enzimi misurate nei test di funzionalità epatica. Elevati livelli possono indicare danni al fegato.

Transferrina Proteina nel corpo che lega e trasporta il ferro nel sangue.

Trigliceridi Elementi costitutivi di grassi e oli.

Trombocitopenia Bassa conta piastrinica.

UCB *Sangue del cordone ombelicale*. Noto anche come “sangue del cordone”. Il sangue presente nella placenta e il cordone ombelicale di un neonato dopo la nascita. Questo sangue contiene un alto numero di cellule staminali che possono essere utilizzate nei trapianti.

UV Luce ultravioletta.

VACTERL Gruppo di anomalie congenite che non sono necessariamente collegate tra altro, ma tendono a verificarsi insieme. Questi includono difetti vertebrali, malformazioni anorettali, anomalie cardiache, anomalie tracheo-esofagee, difetti renali e difetti degli arti, come dita delle mani o dei piedi soprannumerari o difetti di formazione dell'avambraccio.

Valutazione citogenetica Test di laboratorio che esamina parti di cellule del paziente, compresi i cromosomi.

Western blot Tecnica di laboratorio che esamina i diversi tipi di proteine nelle cellule del paziente.

Wildtype La forma del gene presente in natura. Si riferisce alla copia “normale” o non mutata di un gene.

Partecipanti e collaboratori

APPENDICE

Blanche Alter, MD, MPH
National Cancer Institute, NIH Div. of Cancer Epidemiology and Genetics Clinical Genetics Branch
6120 Executive Boulevard, EPS 7020 Rockville, MD 20852
Phone: 301-402-9731
Email: alterb@mail.nih.gov

Marie-Pierre Bichet
FA Parent
Association française de la maladie de Fanconi (AFMF)
79 avenue de Breteuil 75015 Paris, France
Telephone: +33-147-34-5458
Email: mpcbichet@hotmail.com

Farid Boulad, MD
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center 1275 York Avenue New York, NY 10065 Phone: 212-639-6684
Email: bouladf@mskcc.org

Christopher Byrd, JD
Board of Directors
Fanconi Anemia Research Fund FA Adult
419 Williams Street #E Tallahassee, FL 32303
Phone: 407-929-4628
Email: christopher.t.byrd@dep.state.fl.us

Mercedes Castiel, MD
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center - 1275 York Avenue, Howard 13 New York, NY 10065
Phone: 212-639-5060
Email: castielm@mskcc.org

Nancy Cincotta, MSW
MPhil Psychosocial Director
Camp Sunshine 25 Acadia Road
Casco, ME 04015
Email: nancycincotta@gmail.com

Nicole Connors, RN
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center 300 East 66th Street
New York, NY 10021 Phone: 646-888-4668
Email: grecon@mskcc.org

Ralf Dietrich
FA Parent
Deutsche Fanconi-Anämie Hilfe e.V.
Böcknweg 4 - 59427 Unna, Germany
Phone: +49-2308-2324
Email: ralf.dietrich@fanconi.de

Andrew Eichenfield, MD
Medical Director, Camp Sunshine,
Casco, ME
New York Presbyterian Children's Hospital
3959 Broadway, 106 New York, NY 10032
Phone: 212-305-9304
Email: aeichenfield@campsunshine.org

David Fiaschetti, DDS
Board of Directors
Fanconi Anemia Research Fund FA Parent
61 Prospect Lane
Portsmouth, RI 02871
Phone: 401-293-5755
Email: dmjfiaschetti@juno.com

Amy Froehnmayer, MA
Board of Directors
Fanconi Anemia Research Fund FA Adult
19759 Mount Bachelor Court Bend,
OR 97702
Phone: 541-556-4322
Email: afrohn@gmail.com

David Froehnmayer, JD
Co-founder and Board Advisor Fanconi Anemia Research Fund FA Parent
545 Spyglass Drive
Eugene, OR 97401
Phone: 541-686-0434
Email: dfroehnmayer@gmail.com

Lynn Froehnmayer, MSW
Co-founder and Board Vice President
Fanconi Anemia Research Fund FA Parent
545 Spyglass Drive
Eugene, OR 97401
Phone: 541-686-0434
Email: lfrohn@gmail.com

Rahel Ghebre, MD
University of Minnesota
Dept. of Obstetrics, Gynecology & Women's Health
420 SE Delaware Street, MMC 395
Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-626-2613
Email: ghebr004@umn.edu

Alfred Gillio, MD
Hackensack University
Medical Center 30 Prospect Avenue
Hackensack, NJ 07601
Telephone: 201-996-5600
Email: agillio@humed.com

Neelam Giri, MD
 National Cancer Institute
 6120 Executive Boulevard,
 EPS Room 7024 - Rockville, MD 20852
 Phone: 301-594-7852
 Email: girin@mail.nih.gov

Ann Griswold, PhD
 SciScripter, LLC 967 Ridgeway Drive
 Annapolis, MD 21409
 Phone: 410-980-5644
 Email: anngriswold@gmail.com

Eva Guinan, MD
 Scientific Advisory Board Fanconi Anemia
 Research Fund Dana-Farber Cancer Institute
 Center for Clinical and Translational
 Research 44 Binney Street
 Boston, MA 02115
 Phone: 617-632-4932
 Email: eva_guinan@dfci.harvard.edu

Helmut Hanenbergs, MD
 Indiana University
 Wells Center for Pediatric Research
 1044 W. Walnut Street, R4/402B
 Indianapolis, IN 46202
 Phone: 317-278-9290
 Email: hhanenbe@iupui.edu

Laura Hays, PhD
 Executive Director
 Fanconi Anemia Research Fund
 1801 Willamette Street, Suite 200
 Eugene, OR 97401
 Phone: 541-687-4658
 Email: laura@fanconi.org

Betsy Hirsch, PhD
 University of Minnesota - Medical School
 Dept. of Laboratory Medicine and Pathology
 420 Delaware Street SE, MMC 609
 Minneapolis, MN 55455
 Phone: 612-273-4952
 Email: hirsc003@umn.edu

Brian Horrigan
 Board Member
 Fanconi Anemia Research Fund FA Parent
 1068 Lincoln Avenue St. Paul, MN 55105
 Phone: 651-263-9085
 Email: brian.horrigan@mnhs.or

Julia Kearney, MD
 Memorial Sloan-Kettering
 Cancer Center 1275 York Avenue New York,
 NY 10065 Phone: 646-888-0028
 Email: kearneyj@mskcc.org

Teresa Kennedy, MA
 Family Support Services
 Director Fanconi Anemia Research Fund
 1801 Willamette Street, Suite 200
 Eugene, OR 97401
 Phone: 541-687-4658
 Email: teresa@fanconi.org

H. Jeffrey Kim, MD
 FACS Georgetown University Hospital
 Dept. of Otolaryngology, Pediatrics
 3800 NW
 Reservoir Road
 Gorman Building, 1st Floor
 Washington, DC 20007
 Phone: 202-444-8186
 Email: hk7@gunet.georgetown.edu

Sally Kinsey, MD
 Yorkshire Paediatric
 Haematology Unit
 Leeds General Infirmary, Fanconi
 Anaemia Clinic Great George Street
 Leeds, United Kingdom
 LS1 3EX
 Phone: +44-0113-392-8191
 Email: sally.kinsey@leedsth.nhs.uk

Scott Kozin, MD
 Shriners Hospital for Children
 3551 N. Broad Street Philadelphia,
 PA 19140
 Phone: 215-430-4034
 Email: skozin@shrinenet.org

Kim Larsen
 Conference and Publications Coordinator
 Fanconi Anemia Research Fund
 1801 Willamette Street,
 Suite 200
 Eugene, OR 97401
 Phone: 541-687-4658
 Email: kim@fanconi.org

Larissa Lee, MD
 Brigham and Women's Hospital
 75 Francis Street, ASBI-L2 Boston,
 MA 02115
 Phone: 617-732-6331
 Email: llee@lroc.harvard.edu

Jennifer Lin, MD
 Brigham and Women's Hospital
 Dept. of Dermatology
 221 Longwood Avenue
 Boston, MA 02115
 Phone: 617-732-4918
 Email: jylin@partners.org

Jeffrey Lipton, MD, PhD
Cohen Children's Medical Center
of New York
Pediatric Hematology/Oncology & Stem
Cell Transplantation
269-01 76th Avenue
New Hyde Park, NY 11040
Phone: 718-470-3470
Email: jlipton@nshs.edu

Maya Lodish, MD
National Institute of Child Health
& Human Development, NIH
CRC, Room 1-3330 - 10 Center Drive,
MSC 1103 - Bethesda, MD 20892
Phone: 301- 451-7175
Email: lodishma@mail.nih.gov

Margaret MacMillan, MD
University of Minnesota
420 Delaware Street SE, MMC 484
Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-626-2778
Email: macmi002@umn.edu

Joel Mason, MD
Tufts University
Jean Mayer USDA Human Nutrition
Research Center on Aging
711 Washington Street
Boston, MA 02111-1524
Phone: 617-556-3194
E-mail: joel.mason@tufts.edu

Stephen Meyn, MD PhD
Scientific Advisory Board Fanconi Anemia
Research Fund The Hospital
for Sick Children Genetics
and Genome Biology - 101 College Street
Room 15-314, TMDT East Toronto,
ON, M5G 1L7, Canada
Phone: 416-813-8485
Email: stephen.meyn@sickkids.ca

Susan Olson, PhD
Oregon Health & Science University
3181 SW Sam Jackson Park
Road, MP350 Portland, OR 97239
Phone: 503-494-5964
Email: olsonsu@ohsu.edu

Albina Parente
FA Parent
Italian Association Fanconi Anemia Research
(AIRFA)
Piazza Giovanni Bovio, 14 80133 Naples, Italy
Phone: +39-335-752-6577
Email: presidenzafanconi@airfa.it

Anna Petryk, MD
University of Minnesota
Medical School Pediatric Endocrinology
East Building, Room MB671
2450 Riverside Avenue
Minneapolis, MN 55454
Phone: 612-624-5409
Email: petry005@umn.edu

Susan Rose, MD
Cincinnati Children's Hospital
Medical Center
Division of Endocrinology
3333 Burnet Avenue, MLC 7012
Cincinnati, OH 45229-3039
Phone: 513-636-4744
Email: susan.rose@cchmc.org

Philip Rosenberg, PhD
National Cancer Institute, NIH
Div. of Cancer Epidemiology and Genetics
6120 Executive Boulevard, EPS 8022
Rockville, MD 20852-7244
Phone: 301-435-3996
Email: rosenbep@mail.nih.gov

Joseph Rosenthal, MD
City of Hope
1500 E. Duarte Road Duarte,
CA 91010
Phone: 626-301-8442
Email: jrosenthal@coh.org

Meilan Rutter, MD
Cincinnati Children's Hospital
Medical Center
Division of Endocrinology
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
Phone: 513-636-4744
Email: meilan.rutter@cchmc.org

Erica Sanborn, MS
The Rockefeller University 1230 York
Avenue, Box 182 New York, NY 10065
Phone: 212-327-8613
Email: esanborn@rockefeller.edu

Sarah Jane Schwarzenberg, MD
University of Minnesota Amplatz
Children's Hospital Pediatric
Gastroenterology,
Hepatology & Nutrition
East Building, 6th Floor 2450
Riverside Avenue
Minneapolis, MN 55454
Phone: 612-624-1133
Email: schwa005@umn.edu

Roopa Kanakatti Shankar, MD
National Institute of Child Health & Human Development Program on Developmental Endocrinology and Genetics Building
10, Room 9D42 - 10 Center Drive
Bethesda, MD 20814
Phone: 301-496-2817
Email: roopa.kanakattishankar@nih.gov

Akiko Shimamura, MD
PhD Fred Hutchinson Cancer Research Center 1100 Fairview Avenue North, D2-100 Seattle, WA 98109
Phone: 206-667-1127
Email: shima2@u.washington.edu

Bhuvanesh Singh, MD
PhD Scientific Advisory Board Fanconi Anemia Research Fund
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Laboratory of Epithelial Cancer Biology
1275 York Avenue New York, NY 10021
Phone: 212-639-2024
Email: singhb@mskcc.org

Pamela Stratton, MD
National Institute of Child Health & Human Development, NIH
10 Center Drive, MSC 1109
Building 10, CRC, Room 1-3140
Bethesda, MD 20892-1583
Phone: 301-496-9079
Email: strattop@mail.nih.gov

Johanna Takkenberg, MD, PhD
FA Parent
Erasmus University Medical Center
Leeuwardenlaan 8
2281GN Rijswijk, Netherlands
Phone: +31-6-41219864
Email: j.j.m.takkenberg@erasmusmc.nl

Flavia Teles, DDS, MS
DMSc Harvard School of Dental Medicine
The Forsyth Institute
245 First Street
Cambridge, MA 02142
Phone: 617-892-8562
Email: fteles@forsyth.org

Jakub Tolar, MD, PhD
Scientific Advisory Board Fanconi Anemia Research Fund University of Minnesota
420 Delaware Street SE, MMC 366
Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-625-2912
Email: olar003@umn.edu

Eunike Velleuer, MD
Heinrich Heine University Children's Hospital
Dept. of Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology
Moorenstrasse 5
Duesseldorf, 40225, Germany
Phone: +49-211-811-7687
Email: velleuer@uni-duesseldorf.de

John Wagner, MD
University of Minnesota
420 Delaware Street SE, MMC 366
Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-626-2961
Email: wagne002@umn.edu

Heather Zierhut, PhD
University of Minnesota
420 Delaware Street SE, MMC 484
Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-626-6743
Email: hzierhut@fairview.org

Indice analitico

Per consentire ricerche più veloci e più complete, una versione elettronica dell'indice è disponibile sul sito web www.fanconi.org.

- Adenoma, vedi *epatico*
Aecrosi asettica di ossa o articolazioni, vedi *neocroci avascolare*
Afte, 214, 231, 233
Agranulocitosi, 66
Alanine transaminasi (ALT), 65-66, 86, 88-91, 382
Albumina, 90
Alcool, rischi all'uso, 2, 4, 14, 90, 93, 205-206, 218, 227, 251, 271-274, 283, 293, 298, 302, 343, 345
Alexander Graham Bell Association for the Deaf and Hard of Hearing, 192
Allergie, 226
Allungamento avambraccio, 119; osteogenesi distrattiva, 119; fusione del polso, 7, 119-120
Allungamento del braccio, vedi *allungamento dell'avambraccio*
Altezza, 81-83, 144-148, 158, 160-163, 165-167, 169-170, 174, 176, 248, 377, 383; stima della statura da adulto, 146, 147, 148, 160; effetto degli androgeni, 147, 169; effetto del peso alla nascita, 146; effetto dell'intake calorico, 147; effetto della pubertà precoce o ritardata, trattamento, 147-148, 162, 163; predizione dell'altezza in base alla maturità ossea, 147-148; effetto dei deficits ormonali, 145-146; altezza dei genitori, 146; bassa statura, 17, 19, 81, 130, 144, 145-147
American Academy of Audiology, 193, 195
American Academy of Otolaryngology, 193
American Diabetes Association, 377
American Society of Blood and Marrow Transplantation, 245, 255
American Speech-Language-Hearing Association, 193
Amniocentesi, 18, 324, 371
Anca, dysplasia congenita, 54, 87-88
Androgeni, 14, 53-56, 58-60, 62, 67, 72, 87-88, 91, 97, 129, 147, 153, 169, 171, 223, 226, 238, 290, 336, 376, 379, 382; anemia aplastica "acquisita" responsive agli androgeni, 17; danazolo, 55-56, 67, 72, 354; effetti degli androgeni su: funzione endocrina, 169, metabolismo del glucosio, 151, 154, crescita, 54, insulino-resistenza 132, 153-154, 156, 167, 170-171, 250, lipidi, 132, fegato, 54, 376, 87-91, effetti collaterali virilizzanti, 55; mestruazioni, 381; ossimetrolo, 54-56, 67; uso durante la gravidanza, 129; rischi e effetti collaterali, 54; uso prima del trapianto, 59-61
Anemia aplastica, vedi *anemia*
Anemia, 1, 3, 5-6, 10, 14, 17, 21-27, 33, 35, 41-45, 48-49, 55, 57, 60-62, 66, 68-74, 96-99, 121, 123, 133, 139-141, 144, 167, 171-173, 175-177, 179, 192, 194-196, 198, 202-203, 217, 219, 221, 223, 225, 230, 239-240, 242-246, 255-259, 267-272, 282, 284-288, 294-295, 298, 300, 304-305, 307, 310, 312, 314-316, 319, 327-331, 333, 336, 341, 344, 350-352, 367-369, 375, 382-383, 386, 394-398; aplastica, 14, 17, 33, 43, 48-49, 55, 72-73, 98, 177, 221, 223, 225, 230, 239, 243, 245, 285, 298, 382-383
Anestesia, vedi *dolore*
Ano, 75, 77, 308, 382, atresia anale, 102; malformazioni anorettali, 75-77; ectopico, 19; imperforato, 20
Ansa cieca, syndrome dell', 77
Appetito, 74, 83-85, 96, 150; effetto dei glucocorticoidi, 170; stimolanti, 85, 88, 96, 99; supplementi alimentari, 83-85, 91, 95
Apprendimento, difficoltà, 183-185, 227, 341-342
Artrite, 66, 300
Asma, 228
Aspartato transaminasi (AST), 86, 88-91, 383
Assicurazione, problema, 225, 226; approvazione dell'assicurazione prima della ricerca del donatore, 229
Atresia anale, vedi *ano*
Azoospermia, 300
Background etnico, esempi di popolazioni AF, 308, 311
Bassa statura vedi *altezza*
Batteremia, 379
Biliare, 90, bilirubina, 88, 90, 369
Body mass index, 81-82, 124, 150, 153, 383
Bronchite, 228
BUN (blood urea nitrogen test, azoto ureico), 254
Busulfano, 177-178, 223, 239, 384
Cancro, 2-3, 5, 7-8, 14, 16, 18, 22, 24, 26, 34, 37-38, 41-44, 69-73, 77, 85-86, 90, 94-98, 123-132, 135, 139-142, 160, 171-173, 175-176, 195-196, 198-202, 205-207, 209, 211, 213, 215-218, 220, 224, 227, 237-238, 241-243, 245, 255-258, 261-263, 265, 268, 270-273, 275, 277-278, 281, 283-294, 297-299, 304-308, 313, 315, 319-323, 326, 328-332, 343-345, 350-351,

- 353, 369-370, 372, 378-383, 385, 389-391, 394, 396, 399-400; family history of, 84, 308, 369; risk of, 94, 321-323, 326, 330, 370, 404; secondary, 300-301; surveillance for, 3, 14, 128, 251, 275-276, 297-298, 313, 372, 378-380
- Cancro**, tipi di, leukemia linfatica acuta, 145; leukemia mieloide acuta 14, 16-18, 38-39, 42-43, 45-51, 53, 60, 71, 176, 198, 228, 270, 289, 291-293, 298, 300, 304-305, 373, 382; astroцитoma, 314; vescica, 289; cervello, 20, 287-293; mammella, 2, 7, 123, 128-129, 131, 135-136-224, 287-291, 299, 308, 319-323, 379-380; mammella, maschio, 308, 319, 321; cervicale, 20, 125-127, 136; colon, 289; dermatofibroma, 289; esofageo, 18, 20, 86-87, 204, 275, 287; gastrointestinale, 86, 308; genitourinario, 273-274; ginecologico, 2, 18, 128, 136, 160, 273, 380-381; carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, vedi *carcinoma a cellule squamose della testa e del collo*; human papillomavirus (HPV)-correlato, 18, 124-127, 136-238, 271-274, 293, 298, 379; rene, vedi *cancro renale*; fegato (epatocellulare), 18, 54, 56, 87-88, 90, 93, 287, 290-291; polmone 289-291; linfoma, 45, 289; medulloblastoma, 16, 20, 34, 314; melanoma, 196, 199, 201, 228, 320; neuroblastoma, 20, 287, 290-293; osteosarcoma, 289; ovarico, 7-8, 127, 132, 298, 308, 319-323; pancreatico, 8, 319, 322; prostata, 308, 319, 321-322; renale, 287, 290; retinoblastoma, 20, 273, 289; cute, 196, 198-208, 248, 254, 380; stomaco, 289-291; vaginale, 16, 20, 125, 379; vulvare, 16, 20, 125-127, 136, 228, 287, 298, 379; tumore di Wilms, 16, 17, 20, 34, 287, 292-293, 314, vedi anche *renale*
- Carcinogeni**, da evitare, 4, 271, 293
- Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo** (HNSCC), 16, 18, 71, 206, 217, 243, 284-286, 271-282, 291, 293, 299, 305, 378; età all'esordio, 272, 275; chemioterapia, 280-282; diagnosi e valutazione, 275-276; frequenza nell'AF, 272-273; human papillomavirus, 272, vedi *vaccinazioni/immunizzazione*; test nell'AF, 272; prevenzione, 273-275; radioterapia, 278-279; trattamento chirurgico, 278; sorveglianza 275-276; rischi legati all'uso di alcool e tabacco vedi *fumo; alcool; Studio T*, 276
- Carcinoma a cellule squamose**, vedi *cancro o tipi specifici*
- Cardiaco**, 62-64, 66, 76, 248, 380, 392, aritmie, 63, 66; tossicità da ferro, 62-66; siderosi, 62; malattie cardiovascolari, 86, 131-132, 380; funzione, 62, 65-66; tossicità, 63, 65-66; complicanze tardive del trapianto, 248, 252
- Cardiopulmonari**, difetti congeniti, 19
- Cardiovascolari**, 86, 131-132, 173, 256-257, 380, vascolari malattie, 380
- Carpometacarpale, 103, 106
- Cartilagini di accrescimento**, vedi *chiusura epifisi*
- Catetere venoso centrale**, 83
- Cavo orale**, 203, 209, 248, 271-273, 275, 278, 283, 293, 389, 391, vedi anche *carcinoma a cellule squamose della testa e del collo*
- Cavo orale**, secchezza, 137, 233, 246, 248, 279, 282; dolore, 210, 214-215
- Center for International Blood and Marrow Transplant Research**, 222, 239, 245, 255, 384
- Centri di eccellenza**, 226
- Cetuximab**, vedi *erbitux*
- Check-list di gestione clinica**, 367
- Children's Oncology Group**, 169, 245, 255
- Chimerismo**, 250
- Chiusura delle epifisi**, 54, 169
- Cirrosi**, 62-63, 88, 92-93, 375
- Cisplatino**, 280
- Citochine**, terapia, vedi *colony stimulating factors*
- Citometria a flusso**, 11, 41, 368, 387
- Citopenia**, 43, 45-46, 49, 224, 281, 316, 385; trattamento con androgeni, 53-56
- Cloni**, 39, 42, 47-48, 51, 270, 305, anomalie citogenetiche clonali, 51; significato di clone, 37-40, 47-50
- Colecisti**, malattie, 78
- Colestasi**, 91-92, 249, 281
- Colony stimulating factors**, vedi *fattori di crescita ematopoietici*
- Colposcopia**, 127, 379, 385
- Comparative genomic hybridization (CGH)**, 36, 47, 312
- Complementary and Alternative Medicine of the National Institutes of Health, Office of**, 95
- Consanguinità** 369
- Consulenza genetica**, 3, 13, 15, 33, 59, 307, 318, 326, 370-371; ereditarietà autosomica recessiva, 7, 9, 310, 317; test genetico, 311-313, vedi anche *analisi delle mutazioni e gruppi di complementazione*; modalità di ereditarietà, 310-311; questioni riproduttive, 323-324
- Contracezione**, ormonale, 124, 164, 379
- Convulsioni** 130, 232-233
- Correlazioni genotipo-fenotipo**, vedi *gruppi di complementazione*
- Corticosteroidi**, 147, 153, 166, 375
- Cortisol**, vedi *sistema endocrino*
- Costole**, 189
- Creatinina**, 369
- Crescita**, 45, 54, 57, 62-63, 74, 76, 81-83, 85, 90, 96, 99, 101, 111, 114, 118-119, 124, 144-149, 153, 157-161, 163, 166, 168-169, 171-178, 188, 200, 223, 229, 238, 245, 248, 250, 254, 256-257, 263-265, 280, 286, 342-343, 370, 377, 387, 390; effetto degli androgeni, 147, 148, 169; cortisol, 149; livelli di emoglobina necessary per, 149, 154; deficit dell'ormone della crescita, 145; screening per rilevare il

- deficit, 149; sovraccarico di ferro, 153; effetti del ritardo puberale, 153; effetti della radioterapia, 147, 159, 162, 169-171; velocità di crescita e maturazione ossea, 147-148
- Cryptorchidismo, 161, 164
- Cryptosporidium antigeni, 79
- Cuore, vedi *cardiaco*
- Cute, vedi *dermatologia*
- D2 Western Blot, vedi *FANCD2 Western Blot*
- Danazolo, vedi *androgeni*
- Densità minerale ossea, vedi *osteopenia, osteoporosi*
- Dentale 8, 191, 203-204, 206-209, 211-213, 216-218, 228, 238, 248, 257, 274-275, 282, 299, 378; carie dovute alla GvHD cornice, 204; gengiviti, 203, colluttori non contenenti alcol, uso dei, 205-206; igiene orale, 203; trattamento ortodontico, 211; periodontite, 203; esame pre-trapianto, 215-216; sorveglianza per il cancro orale, 209-210
- Dermatologia, 397; carcinoma a cellule basali 196, 198-199; macchie caffè latte, 197; GvHD cutanea 200-201; imbrunimento della pelle, 197; esame dermatologico post-trapianto, 196; cute secca, 246; fibroblasti 317; iperpigmentazione 17; ipopigmentazione, 17; melanoma, 199-200, 201, 228, 320; nevi, 199, 228, 248, 254, 380; rash, 161, 231, 233-234, 280; carcinoma a cellule squamose, 198-199; effetto dell'esposizione al sole, 196, 197, 200; sindrome di Sweet, 196-198, 392, 406, 418
- Diabete, 63, 86, 93, 144, 153-154, 156, 160, 169, 172, 204, 206, 250, 256, 300, 377, 381, 388; anormale metabolismo del glucosio o dell'insulina, 153-155; presa in carico degli adulti per, 167; complicanza dell'obesità, 154; terapia insulinica per il diabete durante HSCT, 155; insulinemia, 155; post-trapianto, 246, 250; rischio di sindrome metabolica, 156; trattamento, 155
- Diagnosi di AF, 3-14, 17-18, 27, 29, 32, 37, 44-45, 53, 75-76, 197-198, 291, 297-298, 313, 333, 335, 346, 350, 362; esempi di anomalie, 19-20; indice di sospetto, 17-20; indicazione per i test, 19-20; test di laboratorio per la diagnosi, 27-40; test per i fratelli, vedi *fratelli*
- Diagnosi genetica pre impianto (PGD), 2-3, 13, 33, 221, 241, 311, 323-326, 332, 337-338, 371, 390
- Diarrea, 74, 78-79, 82, 84, 91, 228, 376
- Dieta, 85-86, 90-91, 95, 156, 200, 211, 251, 377, diario, 82, consulenza, 80, 82-83, 86; supplementi dietetici, 83; supplementi nutrizionali, 83-85, 91, 95; nutrizione, vedi *nutrizione*; obesità, sovrappeso, vedi *obesità, sovrappeso*; sottopeso, 82, 86, 147, 150, 406, 409, 415, 420-421, perdita di peso, 85-86
- Digiuno, 20
- Disfagia, 210, 275, 279
- Disfunzione delle cellule beta, 171
- Dislipidemia, 156, 250, 386
- Dito, indice, 102, 105-109, 116, 121, 391
- Dolore, addominale, 74, 78-79, 81, 91; ocular con GvHD, 238; dovuto a reflusso gastroesofageo o fistula tracheoesofagea 76-77; associate a stenosi intestinali, 77; per la GvHD orale, 233; sedazione e analgesia per procedure invasive, 63-69, 299, 364
- Duodenale, 75, 77, 79, 96, 226, 386; atresia, 75, 77, 226; "intubazione", 79
- DXA scan, vedi *osteopenia, osteoporosi*
- Educazione, 128, 184-186, 194-196, 245, 258, 297, 301, 303-304, 334, 342, 347, 376
- Effetto o mutazione fondatore, 6, 17, 342; diverse polazioni fondatrici, 309
- Ematologia, 5, 26, 42, 73, 96, 250, 304, 397; monitoraggio clinic dell'insufficienza midollare, 49-52, vedi anche *midollo osseo*; linee guida della gestione dell'insufficienza midollare, 58-61, 45-48, vedi anche *midollo osseo*; significato delle anomalie clonali, vedi *cloni, citogenetica e anomalie clonali*; terapie di supporto per l'insufficienza midollare severa, 61-68; opzioni di trattamento per l'insufficienza midollare, 52-58, vedi anche *midollo osseo*
- Emocromatosi, 93, 247, vedi anche *sovraccarico di ferro*
- Emoglobina, 45, 54-55, 57, 60-62, 73, 149, 154, 224, 240, 388; come indicatore per il trapianto, 224; effetti dell'altitudine, 61; emoglobina fetale, 45, 154; emoglobina glicosilata, 149, 154; monitoraggio, 61; risposta agli androgeni, 54-55, 60; risposta alle citochine, 57; risposta alle trasfusioni, 60-62
- Encopresi, 78
- Endometrio, 135
- Endoscopia, 80, 84, 91
- Epatico, 56, 62-64, 66, 74, 87, 89, 97-98, 249, 369, 375-376, 387; adenoma, 54, 56, 87, 88, 287, 291; androgeni, effetti sul fegato, vedi; *GvHD cronica epatica*, 91-92, 249; cirrosi, vedi *cirrosi*; infiltrazione lipidica del fegato, 93; fibrosi epatica, 62, 63, 65; sinusoidi epatici, 87-88; epatiti, 63, 90, 91, 93, 237; carcinoma epatocellulare vedi *cancro, fegato (epatocellulare)*; epatoma, vedi *cancro, fegato (epatocellulare)*; complicanze epatiche a lungo termine dell'HSCT 249; sovraccarico di ferro vedi *sovraccarico di ferro*; biopsia epatica 56, 63, 88, 89, 90, 92, 93, 249, 253; enzimi epatici, 66, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 237, 369, 374, 376; funzione epatica e test di funzione epatica, 56, 88, 134, 228, 253; transaminasi, 56, 88, 89; peliosi, 54, 87-88

- Erbe, rimedi con, 226; vedi anche *vitamine, minerali e rimedi con le erbe*
- Erbitux, 280-281, 299
- Ereditarietà autosomica recessiva, vedi *consulenza genetica*
- Ereditarietà X linked, 25, vedi anche *consulenza genetica*
- Eritroplachia, 386
- Esame emocromocitometrico, 45-49, 51-54, 59, 107, 169, 227, 297, 354, 369, 376; post-trapianto, 374; per monitorare insufficienza midollare, 45, 49-52
- Esercizio, 86, 156, 173, 251, 348
- Esofageo, 18, 75-76, 86-87, 96, 167, 204, 217, 275, 279, 286-287, 386; atresia, 75-77, 102; sanguinamento, 77; reflusso gastroesofageo, vedi *reflusso*; reflusso, vedi *reflusso*
- Esofago cervicale, 275
- Esofago, 75-77, 87, 273, 275, 279, 290-291, 386, 392, 405, 408, cervicale, 275, 405
- Età ossea, 147-148, 163, 169
- Eterozigote, 8
- European Fanconi Anemia Research Group, 41, 329
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 245
- Falange, 18, 109-110, 392
- FANCC *IVS4*, 15-17, 33, 34, 146, 309, 315
- FANCD2 Western Blot, 12, 370
- Farmaci, 4, 56, 67, 80, 85, 90, 94, 127, 133, 175, 181, 199, 228, 232, 235, 344, 366, 371-372, 376, 386; antibiotici, 55, 68, 84, 181, 192, 198, 206, 215, 216, 236, 376; ritardato svuotamento gastrico causato dai, 78; diarrea da, 79, 228, 231, 232, 233, 234, 282; perdita di udito, farmaci ototossici, 181, 192, 376; farmaci epatotossici, 90; politerapia, 371; che inibiscono la funzione piastrinica, 67, 95
- Fattori di crescita ematopoietici, 223, 229, 238
- Febbre, 64, 67, 197
- Fecondazione *in vitro*, 221, 240, 324, 337, 389
- Fegato, vedi *epatico*
- Ferro, carenza, 44
- Ferro, sovraccarico, 2, 14, 58, 62-66, 73, 90, 92-94, 98, 153, 169, 247, 249, 296, 375, 381; terapia chelante, 63-64, 94, 238; complicanze, 63-64; effetto dei chelanti sulla funzione uditiva, 192, 376; effetto sulla funzione endocrina, 153, 169; rischi della supplementazione di ferro, 93, 95; gestione, 64-66, 296; valutazione e trattamento nel post-trapianto, 246, 247, 249, 252, 253, 296; effetti delle trasfusioni, 2, 14, 58, 62, 64, 90, 92-93, 153, 169, 375, 381
- Ferro, supplementi, 226
- Fertilità, infertilità, 18, 124, 129-131, 135, 144, 164, 240, 300, 308, 323, 353, 373, 379, 381
- 389; adulti, 300; influenza dell'HSCT, 231, 246, preservazione, 130-131, 164, 325
- Fibroblasti, 11, 14, 18, 32, 317, 368
- Fibroma endometriale, 133
- Fluidi, ritenzione, 234
- Fluoro, trattamento, 205, 206, 282
- Folati, deficit, 83
- Fosfatasi alcalina (ALP), 90, 382
- Fratelli di pazienti AF, 3-4, 30, 33-34, 44, 58, 191, 227, 302, 313, 317, 324, 332-333, 337-339, 342, 347, 351, 355, 367, 372; correlazione genotipo-fenotipo fra fratelli AF, 33, 313-317; esordio dell'insufficienza midollare in fratelli AF, 44, 372; richieste psico-sociali, 4, 335, 337-339; funzionamento psico-sociale dei bambini AF rispetto ai fratelli sani, 355-356; tests per escludere l'AF, 30, 191, 367
- Fruttosamina, livelli, 154
- FSH (follicle-stimulating hormone), 150, 163, 250, 254, 387
- Fumo, cannabis (marijuana), 274; sigarette, 298; fumo passivo, 251, 271-272, 274, 283, 378
- Galattorrea, 170
- Gastrointestinale, 65-66, 74-75, 77-81, 84, 86, 91, 96-97, 134, 197, 240, 249, 308, 367, 376, 387; atresia anale, vedi *ano*; stimolanti appetito, vedi *sottopeso atresia duodenale*, vedi *duodenale*; atresia esofagea, 75-76, 96, 386, 409, svuotamento gastrico, 77-78, 80-81, 85; gastrite, 80; reflusso gastroesofageo, vedi *reflusso*; sintomi gastrointestinali, 78-81; anomalie anatomiche del tratto gastrointestinale, 75-78; malattie epatiche, vedi *epatico*, nutrizione come terapia vedi *nutrizione*; supplementi nutrizionali vedi *nutrizione*; obesità e sovrappeso vedi *obesità e sovrappeso*; disturbi peptici, 80, 409, 416; fistola tracheoesofagea vedi *fistola tracheoesofagea*
- Gastrostomia, 83-84, 91
- Geni 1-2, 6-8, 10-12, 16-17, 28, 31, 33-37, 44, 128, 132, 238, 241, 260-261, 264-266, 274, 290, 292-293, 308, 311-316, 318-319, 322, 327-328, 354, 366, 385, 388-389, 393, e prodotti dei geni (proteine), 8, 10; *FANCA*, 6-8, 12, 16, 28, 34, 36, 42, 44, 164, 176, 265-266, 286, 305, 312-313, 315-316, 318, 327-328, 385; *FANCB*, 13, 25, 310, 385; *FANCC*, 6, 16, 24, 33, 42, 44, 146, 164, 265, 269, 313, 315-316, 322-323, 327; *FANCD1 (BRCA2)*, 8; *FANCD2*, 8, 12, 23, 33, 316, 328, 370; *FANCE*, 8; *FANCF*, 25, 312; *FANCGXRCC9*, 8; *FANCI (KIAA1794)*, 8; *FANCIJ (BACH1, BRIP1)*, 8; *FANCL (PHF9/POG)*, 8; *FANCM (hef)*, 8; *FANCN (PALB2)*, 8, *FANCO (RAD51C)*, 8, *FANCP (SLX4)*, 8, *FANCQ (ERCC4)*, 8
- Geni di suscettibilità al cancro mammario, 319
- Giardia, antigene, 79

- Ginecologia e fertilità, problematiche nelle donne, 123-137; cancro vedi *cancro per i tipi specifici*; pap test, 127, 136; fertilità, vedi fertilità; malformazioni del tratto genitale, 164; problematiche legate all'HSCT, 133-135; human papillomavirus, vedi *tumori HPV-associti, vaccinazioni/immunizzazioni*; mammogrammi vedi *mammografia*; menopausa, vedi *menopausa*; mestruazioni, 381; osteoporosi vedi *osteopenia/osteoporosi*; gravidanza, vedi *gravidanza*, pubertà vedi *pubertà*; polipi uterini, 410; cancro vulvare, 16, 20, 125-127, 136, 287, 298, 379
- Ginkgo, 228
- Globuli rossi 17, 53, 57-58, 62, 64, 384; effetti degli androgeni, 53; sovraccarico di ferro, 62; macrocitosi, 44-45; trasfusioni, 57-58; trasfusioni per sanguinamento uterino, 133
- Glomerulare, velocità di filtrazione (GFR), 237
- Glucocorticoidi, 160, 165, 171
- Glucosio, anomalie, 153-155; negli adulti, 156, 167; durante post-HSCT, 169, 234; valutazione e monitoraggio dell'intolleranza glucidica, 154; incidenza nell'AF, 153; farmaci noti per alterare il metabolismo glucidico, 155
- Gomito, 100, 113, 116
- Gonadi, 55, 130; Cytoxin, effetti, 170; gonadal gonadica, 149, anomalie gonadiche, 19, 63, 124, 130, 144, 148-149, 152, 161-164, 166-168, 170; ipogonadismo, vedi *anomalie gonadiche*, 63, 124, 144, 148, 161-164, 166-168, 170-171, 176; effetti del sovraccarico di ferro, 149, 164; fertilità, 164; effetti del trapianto, 246, 250, 374; pubertà, 162-163
- Graft-versus-host disease, 18, 53, 62, 91, 98, 126, 134, 140, 178, 200, 202, 240-241, 246, 248, 256-257, 263, 273, 285, 297, 387
- Gravidanza, 13-14, 45, 76, 124, 129-130, 141, 164, 176, 250, 257, 307, 312, 318, 323-325, 353, 379; amniocentesi, 18, 324, 371; uso degli androgeni durante, 129; discutere le diverse opzioni riproduttive in pre trapianto, 129-130; complicanze, 130; opzioni riproduttive e pianificazione familiare, 323
- Gruppi di complementazione, 11, 23, 29, 146, 385; correlazioni genotipo-fenotipo, 2, 12, 15-17, 34; frequenza relativa dei, 10; test, 11-12
- H2-antagonisti, 80
- Human papillomavirus immunizzazione vedi *vaccinazioni/immunizzazioni*
- Ibridazione in situ fluorescente (FISH), 38-40, 47
- Idrogeno, breath test all', 79
- Immunizzazioni, vedi *vaccinazioni/immunizzazioni*
- Immunoglobuline, 216
- Incontinenza fecale, 78
- Individuals with Disabilities Education Act (IDEA), 185, 194-195, 267, 376
- Infertilità, vedi *fertilità*
- Infezioni, 18, 43, 53, 56-57, 67-68, 78, 80, 84, 91, 124, 140, 189, 192, 203, 212-213, 216, 223, 228, 236, 239, 241, 251, 264, 278, 298, 353, 369, 382, 390; adenovirus, 260; HSCT da donatori alternativi, rischi e timing delle infezioni post, 235; batteriche, 55, 56, 215, 233; cytomegalovirus (CMV), 62, 215, 220, 237, 375; Epstein-Barr virus (EBV), 11, 272; fungine, 68, 80, 215, 374; infezioni a livello della gastrostomia, 68, 80, 215, 374; giardia, 79; epatiti virali croniche, 91; herpes o herpes simplex virus (HSV), 214, 215; HIV, 85, 237; profilassi delle infezioni post-HSCT, 235; opportunistiche, 78, 79, 223, 236, 374; uova e parassiti, 82; strategie di prevenzione, 136, 216, 235; protozoi, 374; sistemiche 221, 223; del tratto urinario, 78, 369; varicella zoster virus (VZV), 90, 215; virali, 53, 55, 215, 264, 374; lieviti, 215, 235, 374; *Yersinia enterocolitica*, 64, 65
- Insufficienza surrenale, 157, 159, 161
- Insulina, 86, 132, 144, 150, 153-154, 156, 167, 170-172, 250, 257, 377, profile lipidico anomalo associate ad insulino resistenza, 156; anomalo metabolismo, 144, 153-154, 156; insulin-like growth factor I, 148, 149, 158, 254; iperinsulinemia, 155, 171; screening per i livelli di insulina, 86, 149, 154, 250; trattamento del diabete con, 155
- International Fanconi Anemia Registry (IFAR), 24, 42, 44, 47, 69-70, 96, 171, 175, 256, 295, 304, 316, 319, 327, 329
- Intestino, 78-80, 391; irrigazione anterograda (ACE) o intervento di Malone 78; stipsi, 78-79, 234; encopresi, 78, 403, 407; incontinenza fecale, 78; malassorbimento 82; ostruzione 80; sovra crescita batterica nel piccolo intestino 78-79
- Iperglycemia, 154, 156, 171, 237
- Iperico, 228
- Iperlipidemia, vedi *dislipidemia*
- Ipertensione, 175, 223, 237, 256; effetti collaterali uso degli androgeni, 54; effetti tardivi del trapianto, 237
- Ipertransaminasemia, 88
- Ipoftaringe, 210, 275, vedi anche *carcinoma a cellule squamose della testa e del collo*
- Iopofisi, 62, 144, 148, 157, 159, 161-162, 169, 171, 173, 175-176, 387
- Ipogenitalia, 19
- Ipogonadismo, vedi *gonadi, funzione gonadica*
- Ipospadie, 164
- Ipotalamo, 158, 162, 171
- Ipotiroidismo, vedi *tiroide*
- Irradiati, emoderivati, 62

- Ittero colestatico, 88
 IVS4, vedi *FANCC IVS4*
- Laringe, 210, 271, 275, 278-279, vedi anche *carcinoma squamoso della testa e del collo*
 Laringoscopia, 283
 Leucemia mieloide acuta (LMA), 14, 16-18, 38-39, 42-43, 45-51, 53, 60, 71, 176, 198, 228, 270, 289, 291-293, 298, 300, 304-305, 373, 382
 Leucoplachia, 389
 Linea mediana, difetti, 161
 Lipidi vedi *dislipidemia*
 Logoterapia, 186, 376
 Lutto, processo, 349, 352-354, 357, 359-360, 366; ruolo del medico, 361-366; cambiamenti fisici dovuti al, 359
- Macchie caffelatte, 17, 101, 228, 384
 Macrocitosi, 17, 44-45
 Magnesio, 166, 280
 Malassorbimento, 82
 Malattia reattiva delle vie aeree, 228
 Malattie sessualmente trasmesse, 124-125, 136, 274
 Mammografia, 128-129, 299, 379
 Mano, braccia anomalie, 99-122
 Medicina alternativa, 95
 Menopausa, 14, 123, 129, 131-133, 135, 143, 164, 167, 298, 300, 375, 379-381; terapia ormonale sostitutiva, 132, 136, 148; rischi per la salute, 131-132, 380; precoce 14, 19, 123, 129, 131-132, 135, 164, 167, 246, 298, 300, 375, 379, 380
 Mesenchimali, cellule, 263-264, 266
 Mestruazioni, 381
 Metabolica, sindrome, 86, 151, 156, 167, 171
 Metacarpale, 19, 103-106, 108, 110, 118
 Microcefalia, 8, 101
 Micrognatia, 213
 Midollo osseo, 6, 11, 13, 16-18, 21, 26-27, 32-33, 35, 37-40, 42-54, 56-59, 61-63, 66-73, 80, 96, 98, 124, 133, 142, 154, 172, 174, 177-178, 188, 198, 202, 212, 215-216, 222-223, 225, 228-230, 238-244, 250, 255-258, 261-263, 266, 268-270, 273, 279-280, 284-286, 290-291, 294, 296, 299, 304-305, 315-316, 323, 353-354, 362, 364-367, 369, 372-373, 379, 382-390, 392; aplasia, 298, 373; aspirato, biopsia, 45-52, 57, 198, 237, 369, 373; cellularità, 45-46, 49, 53; monitoraggio clinico e gestione dell'insufficienza, 49-52, 373; anomalie clonali, vedi *cloni, anomalie citogenetiche clonali*; disfunzione, 43-52, 215-216; displasia, 45-46, 50, vedi anche *mielodisplasia*; esame, 46, 49-51, 68, 374; esordio dell'anemia, 61-62, 315; severità dell'insufficienza, 49; suppressione secondaria agli H2-antagonisti, 80; soppre-
- sione 51; trapianto, vedi *trapianto*, opzioni di trattamento per l'insufficienza, 52-61, 259-262
- Mielodisplasia, sindrome mielodisplasica (MDS), 14-18, 37-39, 43-53, 60-61, 198, 220-225, 228-230, 238, 298, 371, 373; anomalie clonali, 37-39, 45, 50, 57; significato, 17; presa in carico ematologica, 51; HSCT, 60-61; indicazioni a fare tests per l'AF, 17
- Minerali, vedi *vitamine, minerali e rimedi a base di erbe*
- Mosaicismo, 13, 15, 18, 30-32, 52, 195, 290, 294, 298, 304, 317, 389
- Mucosite, 280-281
- Mutazione 1, 7, 12, 14-15, 18, 23, 27-28, 30-31, 33-34, 36, 41-42, 51, 69, 128, 140-141, 146, 164, 238, 261, 264-265, 273, 286, 292, 299, 305, 308, 311-312, 314-319, 321-331, 371, 388-389, 391; analisi, effetti sull'altezza, 146; mutazioni ad alto rischio, 16-17; nulla, 16, 34, 35
- Nasodigiunale, sonda, 83, 84
 Nasofaringe, 210, 275
 Nasogastrica, sonda, 83, 85
 National Comprehensive Cancer Network, 320
 National Institute on Deafness and Other Communication Disorders Information Clearinghouse, 193
 National Marrow Donor Program (NMDP), 59, 222, 225, 228-229, 241, 390
 Nausea, 74, 78-81, 134, 347, 363, 376
 Necrosi avascolare, 56, 250
 Neurologico, 248, 341; problematiche neurocognitive, 381; 248 valutazione neuropsicologica
 Neutrofili conta dei, 56-57, 224, 239, 382; conta assoluta, 57, 224, 239, 382
 Neutropenia, 43, 45, 57, 64, 66-67, 192, 235, 241, 281, 390; neutropenico, 63, 211
 North American Survey (NAS), 288, 295
 Nuove opzioni di trattamento con le cellule staminali emopoietiche, 259-267
 Nutrizione, 83, 94, 144, 147-148, 150, 169, 173, 249, 376, 398-399; dieta, vedi *dieta*; nutrizione come terapia, 81-85; sovrappeso, vedi *obesità*; sovrappeso, problematiche nutrizionali post-HSCT, 91; supplementi nutrizionali, 83-85, 91, 95; sottopeso vedi *sottopeso*
- Obesità, 74, 85-86, 93, 97, 150-151, 154, 156, 174, sovrappeso, 85-86; dieta vedi *dieta*; disordini alimentari, 86; glucocorticoidi and terapia anti-epilettica, effetti, 170; sindrome metabolica vedi *sindrome metabolica*, nutrizione vedi *nutrizione*, prodotti da banco per perdere peso, 88; disordini del sonno o russamento correlati, 86

- Occhi 17, 88, 248, 345, 353, dry, 233, 246, 248, 374; pieghe epicantiche, 19; cheratocongiuntivite 248; Sindrome Sicca, 246, 248
- Odinofagia, 210, 275
- Omero 113
- Orecchio 179-181, 183-184, 186-192, 195, 210, 370, 376, canale auricolare assente (atresia aurale), 181, 183, 188; anatomia e funzione dell', 179-181; coclea, 180-181, 190; canale auricolare, 180-181, 183, 187-190; malformazioni, 183; timpano, 179-181, 183-184, 188-189, 192, 376; orecchio interno, 180; orecchio medio, 180; orecchio esterno, 179
- Orecchio e anomalie dell'udito nell'AF, 183, 191
- Ormone adrenocorticotropo (ACTH), 150, 161-162
- Orofaringe, 210, 251, 272, 275, 284, 298, vedi anche *carcinoma a cellule squamose della testa e del collo*
- Ossidativo, stress, 94, 239, 266, 390
- Ossimetonolone, 56-58, 69
- Osteopenia, 165, 250, 375, 390; osteoporosi, 56, 131-132, 135, 144, 165, 168, 170, 177, 250, 375, 380-381, 386, 390; densità minerale ossea, 132, 141, 144, 149-150, 152, 165-168, 172, 178, 370; terapia, 166-167; (DXA) scan, 166, 375; Z-score, 165
- Ovarico 7-8, 22, 128, 131-132, 135, 141, 163-164, 167, 169, 177, 299, 308, 319, 322-323, 330-332, 387; insufficienza 131-132, 136, 164, 167; funzione 169-170, effetti della terapia antiepilettica, 170; criopreservazione del tessuto ovarico, 131, 164
- Pancitopenia, 72
- Pancreas, 62, 91-92; disfunzione delle cellule beta pancreatiche, 153, 170-171; insufficienza pancreatica, 91
- Pathway di risposta al danno al DNA, 6-9
- Paziente adulto con AF, 295-306; problematiche ginecologiche e di fertilità, 300; trapianto di midollo osseo, 299; problematiche psicosociali, 302; tumori solidi, 298-299; transizione da un contesto di cure pediatrico ad uno dedicato agli adulti, 300
- Peli, 163, 181, 200-201, facciali, 54; pubici, 163, 166; scalpo, 54
- Pene, 162, 164
- Peptici, disordini, vedi *gastrointestinale*
- Peso, vedi *obesità, sovrappeso, sottopeso, nutrizione, dieta*
- Piastrine, 45, 53, 57-58, 60, 67, 88, 95, 129, 224, 226, 241, 262, 364, 384, 390
- Pirosi, 84
- Polidattilia, 109-110, 121, 391, pre-assiale, 109-110, 391
- Politerapia, 371, 391, 414, 417
- Pollice, anomalie, 114; duplicato, 110; ipoplastico, *pouce flottant* o assente, 99, 103-104; plastica degli opposenti, 104; pollicizzazione, 104; trifalangeo, 19, 109-110
- Polmonare, 223, 237, 249, 253, 374; complicazioni, 223, 374; post-trapianto, 223, 274; funzione, 249, 253
- Polmoni, 84, 197
- Polmonite, 77, 249
- Polso, fusione, 119-120; deviazione radiale, 111, 113-119
- Portatori, 2, 140-141, 299, 307-308, 312, 318-323, 330, 339, 384, 391, rischio di tumori, 2, 15, 299, 307, 319-323; rischio di AF in ogni gravidanza, 310; test, 316-319
- Potassio, 234
- Proteina C reattiva, 79
- Pubertà, 123-124, 139, 144, 147, 159, 162-163, 170, 173, 274, 377, 379; bottone mammario, 123-124; ritardo, 124, 162-163; esordio precoce, 162; in relazione al trapianto, 147, 149, 169; benefici del trattamento per la mineralizzazione ossea, 165-167
- Qualità della vita, 49, 61, 132, 160, 167, 215, 237, 245, 251, 258, 261, 303, 341, 363, 376, 381
- Questioni psico-sociali, 248, 296, 302, 333, 343; comportamenti ad alto rischio, 274, 302; raccomandazioni per i medici, 349
- Radiazioni, sensibilità alle, 79; tecniche di imaging che non utilizzano radiazioni, 79; protocolli per la TC adulti e pediatri, 79; rischi dell'irradiazione corporea totale, 14, 57-58, 60-62, 64, 73, 90, 92-94, 130, 162, 174, 177, 192, 201, 216, 223, 228-229, 238, 241, 269, 296, 299, 375, 381, 392
- Radio, 20, 377; anomalie, 20, 377; carpektomia, 117; centralizzazione, 115-117, 119; classificazione del deficit del radio, 111-112; fissatore esterno, 117, 119; deviazione radiale della mano, 111, 116-119; tutore, 115-116, 118; stretching, 114, 115
- Radiografia del torace, 276
- Reflusso gastroesofageo (GER), vedi *reflusso*
- Reflusso, 77, 80, 84, 167, 226, 369; esofageo, 167; gastroesofageo (GER), 77, 80, 84, 226; ureterale, 226
- Renale, sistema, anomalie, 76, 101, 102, 226, 246, 369, 370, 379; Idronephrosis, 19, 369; Idrouretere, 19; tossicità 94-95
- Rene 76, 101, 226, 236, 249, 282, 287, 290, 315, 369-370, 379, 391, vedi anche *sistema renale*; assente a ferro di cavallo, ipoplastico o displasico, 19, 369
- Sanguinamento, 43, 56-57, 60, 63-64, 67, 77, 79, 84, 88, 91, 95, 123, 129, 133-135, 163, 188,

- 203, 213, 216, 228, 353; da scopia duodenale, 79; da olio di pesce (acidi grassi omega-3), 95; da ginkgo, 228; da adenoma epatico, 56, 88; eccessivo sanguinamento mestruale, 123, 129, 133; mucoso, 67, 133; orale, 203, 213, 215-16; rischio legato all'assunzione di farmaci come aspirina o ribuprofene, 67; effetto collaterale di ciclosporina A/tacrolimus, 233; mestruale, 123, 129, 133
- Scafoide, 114
- Scheletro, anomalie, 99
- Scoliosi, 250, 257
- Scuola, istruzione, 184-186, 302, 341-342, 381
- Self Help for Hard of Hearing People, 193
- Seni, 228, sinusiti, 248
- Sertoli, cellule di, 164
- Sindrome di Sweet, vedi *dermatologia*
- Sistema endocrino 3, 144, 250, 386; uso di androgeni, 147-148, 153-154, 157, 169; effetto di, vedi *androgeni*; densità minerale ossea vedi *osteopenia, osteoporosi*; cortisolo, 161; diabete, vedi *diabete*; dislipidemia, vedi *dislipidemia*; problematiche endocrine negli adulti, 167; screening endocrino, 149, 407; endocrinopatie in bambini e adolescenti, 407; anomalie del glucosio, vedi anomalie del glucosio; deficit dell'ormone della crescita, vedi *crescita*; altezza, vedi *altezza*; trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT), 169-170; iperglicemia, vedi *iperglicemia*; ipotiroidismo, vedi *tiroide*; insuline, anomalo metabolismo di, vedi *insulina*; farmaci e trattamenti che influenzano il sistema endocrino, 169-170; deficit ormonali multipli, effetti dell'ipotalamo-ipofisi, 161-162; effetti della terapia trasfusionale multipla, 169; effetti sulla pubertà, vedi *pubertà*
- Sordità 190, 193
- Sottopeso, 82, 86, 147-158; stimolanti dell'appetito, 85, 88, 96, 99; valutazione della crescita, 147-153; effetti del ritardato svuotamento gastrico, 77-78, 80-81, 85; effetti dell'atresia o della stenosi duodenale, 75, 77; effetti del malassorbimento, 82- 83; cause mediche, 82-83; nutrizione, vedi *nutrizione*; cause nutrizionali, 147-158; scarsa assunzione di cibo, 82-83; supplementi nutrizionali, 83-85
- Stipsi, 67, 78-79
- Stroke, 73, 131
- Tabacco, uso vedi *fumo*
- Talassemia, 62-64, 73
- Terapia genica 3, 238, 259-261, 264-270, 362, 371, 387, 391; terapia genica con cellule staminali, 264-266; terapia con cellule staminali, 262-264
- Test di fragilità cromosomica, 12, 29-32, 101, 324, 371; conferma della diagnosi di AF pri- ma del trapianto, 59-60, 229, 237; vedi anche *diagnosi di AF*
- Testicoli, 144, 162-164, 167, 382
- Thyroxine-binding globulin (TBG, T4, FT4), 149, 156-58, 167, 253-54
- Tiroide, 62, 133, 144, 147, 156-158, 167, 169, 171-173, 177-178, 206, 208, 221, 250, 370, 381, 388; effetto degli antiepilettici o della metaclopramide, 170; ipoparatiroidismo, 63, 169, 156-158, 161-162, 167, 169-171, 246, 250, 374, 377, 388; funzione, post-HSCT, 169-170
- Tosse, 77
- Tracheoesofagea, fistola, 75-76, 226, 392
- Transaminite, 249
- Transposoni, 264
- Trapianto di cellule staminali ematopoietiche, 52-53, 60, 62, 64, 74, 91, 123, 141, 149, 219-255, 262, 376,
- Trapianto, 4, 13, 17-18, 47-48, 51-53, 57-62, 64, 67, 71, 74, 91, 98, 123, 129, 133-134, 141, 147, 149, 176-178, 199, 201, 220, 222-230, 235-242, 244-245, 247, 251-252, 255, 257-258, 262-264, 291, 295-297, 299-300, 325, 334, 337-339, 342, 346-347, 354-355, 358, 362, 364-366, 372-373, 375-376, 379-381, 383-389
- Trapianto, attecchimento, 71, 106, 242; fallimento, 221-223, 236-237
- Trapianto di cellule staminali ematopoietiche, vedi *trapianto*
- Trapianto, donatore non familiare, 52, 59-61, 221-223, 228-229, 238, 372-373; alternative, 220, 223, 238-239, 336; ricerca del donatore, approvazione della compagnia di assicurazione, 51, 225-226, 229; ricerca del donatore, selezione e tempistica del processo, 59-60, 228-230, 373; eleggibilità per il trapianto, 226-230; indicazioni, 223- 224; infezioni post-trapianto, 251, 374; profilassi delle infezioni, 235; valutazione iniziale presso il centro trapianti, 224-227
- Trapianto, effetti delle anomalie clonali, vedi *cloni, anomalie citogenetiche clonali*
- Trapianto, effetti tardivi, 244-245; endocrini, 246, 250, 253; crescita e sviluppo, 248, 254; ematologia, 250, 252, 254; immunologia, 251-252; rischio di tumor, 251; sindrome metabolica vedi *sindrome metabolica complicanze oculari*, 248, vedi anche *visione*; qualità di vita, 251
- Trapianto, fertilità, 123, 129, 135, 164, 231, 246, 373, 379
- Trapianto, follow-up a lungo termine post trapianto, 244-255
- Trapianto, fonte di cellule staminali, midollo 219, 228-229; sangue periferico, 11, 14, 20, 28-29, 31-32, 39-40, 45-46, 48-51, 53, 133, 191, 223, 228, 230, 237, 240; sangue del cor-

- done ombelicale, 222, 240-241, 323, 325, 390, 392
- Trapianto, fratello compatibile, 221-222; terapia con androgeni e citochine prima del trapianto, 238-239; regimi citoriduttivi, 221-222
- Trapianto, funzione d'organo, effetti del trapianto, 246, 248-251
- Trapianto, graft-versus-host disease (GvHD), 18, 53, 19, 55, 64, 91-92, 94, 101, 128, 136, 142, 181, 196, 200-202, 204, 206-207, 220, 222-223, 228, 232-233, 235-237, 240, 246-251, 255-256, 263-264, 271, 273, 283, 296-297, 299, 311, 380, 386-387; acuta, 233; cronica, 233; effetti dei farmaci concomitanti, 227-228; immunosuppressione, 232; rischio infettivo, 235, 237, 251; complicanze oculari vedi *visione*; profilassi, 235; rischio di carcinoma, 221-222, 237-238
- Trapianto, immunizzazione post-trapianto, vedi *vaccinazioni, immunizzazioni*
- Trapianto, immunosuppressione, 201, 220, 222, 232-233, 235, e ricostituzione immunologica, 258
- Trapianto, radioterapia, 221-223; condizionamento senza radioterapia, 223
- Trapianto, selezione del centro trapianti, 224-226, 373
- Trapianto, trasfusioni prima del, vedi *trasfusioni*
- Trapianto, uso degli androgeni prima del, vedi *androgeni*
- Trasfusioni, effetto sul sovraccarico di ferro, 62-66, 90, 92-94, 169, 238, 375, 381; membri della famiglia come donatori, 62, 375; per anomalo sanguinamento uterino, 133; tipizzazione HLA e ricerca del donatore prima che il paziente necessity di, 51, 58-59; la soppressione delle mestruazioni riduce il rischio di trasfusioni pre trapianto, 133-135; di piastrine, 67; correlate alla gravidanza, 130
- Trials clinici, 3, 94, 98, 202, 256, 259, 265, 267, 279, 375
- Trombocitopenia, 43, 45, 57, 64, 67, 88, 129-130, 133, 141-142, 392
- Tumori, vedi *cancro* o tipologie specifiche di cancro
- Udito e orecchio, anomalie, 179, 191; screening, 185
- Udito, perdita 179, 181-195, 248, 370, 376, sistemi di amplificazione, 179, 186-187, 192, 376; tests diagnostici, 182, 185; identificazione precoce e intervento, 185-186; possibili effetti dei chelanti, 192; gestione chirurgica, 188-190; tipi di 181-183; risorse utili per, 192-194
- Ulna, 111, 113, 115-119, 384; nella centralizzazione, 115-119; allungamento dell', 111, 119-120
- Unghie, 110
- Uova e parassiti, 79
- Urinario, tratto, 75, 77-78, 369, 382; anomalie congenite, 16, 118, 250; reflusso ureterale, 226
- Utero, 133-135, 164, 240-241, 389-390; sanguinamento mestruale, 123, 129, 133-135
- Vaccinazioni, 125, 226, 251; immunizzazioni, 226, 251-252, 374; epatite A e B, 90; HPV, 18, 124-127, 136, 238, 249, 251-252, 274, 298, 378-379, 381; post-trapianto, 251-252, 374; influenza, 251, 374
- VACTERL, 75-76, 99, 101-102, 367; VACTERL-H, 20, 33, 101
- Vaginale, 16, 125, 131-132, 138, 142-143, 379; secchezza, 131-132, 138, 143
- Velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES), 79
- Verruche genitali, 124-125, 127, 274
- Vescica, anomalie, 228, 369
- Villi coriali, prelievo, 18, 324
- Virus, virale vedi *infezioni*
- Visione, 64, 248; cataratta, 19, 232, 234, 246, 248, 374, 381; cheratocongiuntivite, sindrome sicca, 248; complicanze oculari post-trapianto, 374; strabismo, 19; perdita del visus, effetto collaterale delle deferoxamina 64-65
- Vitamine, 83, 90, 92-95, 226; minerali, 83, 390, e rimedi a base di erbe, 226; antiossidanti, 93-94; calcio, 149, 151, 166, 254; livelli di vitamine liposolubili, 90, 92; folati, 83; succhi di frutta o altre bevande fortificate, 92; magnesio, 166, 280; potassio, 234; supplementi, 67, 83, 94-95, 151, 196, 200, 226, 228, 372; vitamina C, 93-95; vitamina D, 83, 149-151, 166, 196, 200, 250, 254; vitamine A ed E, 92, 95, rischio di cancro, 94; vitamine, effetto della colestasi sulle, 92; zinco, 83
- Vomito, 77, 84, 134
- Vulvare, cancro vedi *ginecologia e fertilità nelle donne AF*
- Wheezing, 77
- Wilms, tumore di, 16



Airfa - Associazione Italiana per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi (ITA)
Piazza G. Bovio, 14
80133 NAPOLI

Tel. e Fax: 0815523773 - 3356910060
Email: infofanconi@airfa.it
Web Site: www.airfa.it
Facebook: <https://www.facebook.com/Airfa.Onlus>

Consiglio Direttivo

Presidente Albina Parente
Vice presidente Mimmo Ripaldi
Tesoriere Domenica Brosio
Segretario Carmela Ilibato
Consiglieri Domenico Bertolucci - Vania Conte
Nunzia Donzelli - Marialucia Ebreo
Antonio Orsillo

Referenti Clinico /Scientifici

Dr. P. Degan, Genova
Dr. P. Di Bartolomeo, Pescara
Dr. C. Dufour, Genova
Prof. B. Nobili, Napoli
Prof. V. Poggi, Napoli
Dr.ssa A. Savoia, Trieste
Prof. ssa A. Zatterale, Napoli



**Fanconi Anemia
RESEARCH FUND, INC.**

Il Fanconi Anemia Research Fund, Inc. (Fondazione per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi), è stato fondato negli USA nel 1989 per fornire supporto alle famiglie AF e per raccogliere fondi per sostenere la ricerca scientifica. La Fondazione pubblica una newsletter due volte all'anno, sponsorizza un incontro annuale per le famiglie ed un incontro ogni 18 mesi per i pazienti adulti con AF, inoltre fornisce l'identificazione delle risorse disponibili per i pazienti con AF e un servizio di consulenza alle famiglie.

Finito di stampare nel mese di Marzo 2016
dalla Tipografia Bianco - Aversa