

Gestione del paziente talassemico che accede al Pronto Soccorso

1.	Lista di distribuzione	1
2.	Emissione	2
3.	Scopo.....	2
4.	Campo di applicazione.....	2
5.	Riferimenti.....	2
6.	Definizioni	3
7.	Responsabilità e azioni	3

La presente Istruzione operativa è applicabile nelle strutture organizzative di competenza dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Sant'Anna" e dell'Azienda Usl di Ferrara. La procedura è pubblicata all'interno della rete intranet aziendale, per l'Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna di Ferrara alla sezione Accreditamento, per l'Azienda USL in DOC-WEB.

1. Lista di distribuzione

- Direttore Dipartimento di Emergenza
- Direttore Dipartimento di Riproduzione ed Accrescimento
- Direttore Dipartimento Medico
- Centrale Operativa e Personale del 118
- Personale Medico del Pronto Soccorso e della Medicina di Urgenza/OBI
- Personale Medico del DH Talassemia ed Emoglobinopatie
- Personale Medico del Dipartimento Medico

2. Emissione

Rev	Descrizione modifiche	Data Approvazione	Redazione	Firma Verifica	Firma Approvazione
0	Prima redazione	4/07/2014	*Gruppo di redazione	Responsabile Qualità Az. Ospedaliero Universitaria (Dr. U.Wienand) Responsabile Aziendale Qualità Az. Usl (Dr. G. Sessa)	Direttore Generale (Dr. G. Rinaldi)

Gruppo di redazione: Dott.ssa M.R. Gamberini; Dott. R. Melandri; Dott. ssa. Maria Adelina Ricciardelli

3. Scopo

1. Favorire la centralizzazione verso il Pronto Soccorso di Cona dei pazienti con Beta talassemia major o intermedia e con alfa talassemia in carico al DH Talassemia ed Emoglobinopatie della U.O. Pediatria.
2. Ottimizzare la gestione clinica delle emergenze/urgenze correlate alla talassemia che giungono in Pronto Soccorso.
3. Stabilire un percorso definito in caso di necessità di ricovero.

4. Campo di applicazione

La presente IO riguarda i pazienti che sono in carico al DH Talassemia ed Emoglobinopatie e si applica in Emergenza Territoriale e in Pronto Soccorso.

5. Riferimenti

I-618-AZ Osservazione breve del paziente con reazione trasfusionale in Medicina d'Urgenza.
TIF. "Emergency Management of Thalassaemia". Team up Creations Ltd, Nicosia (www.thalassaemia.org.cy)
TIF. "Guidelines for clinical management of Thalassaemia. 2nd revised edition". Team up Creations Ltd, Nicosia. (www.thalassaemia.org.cy)
Pennel et al. "Cardiovascular Function and Treatment in b-Thalassaemia Major". A Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128 (<http://circ.ahajournals.org/>)

6. Definizioni

CO: Centrale Operativa 118
PS: Pronto Soccorso
DD: Diagnosi Differenziale
DHTE: Day Hospital Talassemia ed Emoglobinopatie
MIO: Medicina Interna Ospedaliera
UOMEU: Medicina di Emergenza Urgenza
OBI: Osservazione Breve Intensiva
MU: Medicina di Urgenza
RER: Regione Emilia Romagna
EP: Emoglobinopatia
T: Talassemia
GR: Globuli Rossi
GRC: Globuli Rossi Concentrati

7. Responsabilità e azioni

La responsabilità della applicazione della presente IO è della CO, del personale del 118, del personale medico della UOMEU, del DHTE e della MIO.

Premessa

Nella RER sono assistiti 462 pazienti con EP di cui il 65% è affetto da beta T major o intermedia, pochi sono i pazienti con alfa T o con altre EP (possibili immigrati asiatici con talassemia).

La **beta T major** richiede un supporto trasfusionale fin dai primi mesi di vita ed una terapia chelante regolare.

La **beta T intermedia** necessita di solito di un supporto trasfusionale solo occasionalmente.

La **alfa T** ha generalmente un quadro di gravità intermedio e non richiede un trattamento trasfusionale regolare.

Complicanze

1. Anemia. Le forme severe necessitano di 2-4 U di GRC ogni mese.
2. Sovraccarico di Ferro. Conseguente alle trasfusioni periodiche e all'incremento dell'assorbimento marziale. Il Ferro si accumula principalmente nel fegato, cuore e ghiandole endocrine. Richiede una terapia chelante regolare. Alla lunga interessa anche i pazienti con T intermedia (seppure non trasfusi, dovuto ad un maggiore assorbimento di ferro intestinale) dopo il 2°/3° decennio può richiedere una terapia chelante.
3. Splenomegalia. E' comune e precoce nella T intermedia, di minore entità nella T major in regolare supporto trasfusionale.
4. Splenectomia. Nel 50% dei pazienti adulti. Necessaria quando l'aumento di volume è elevato e per ridurre il sequestro di GR e piastrine. Predisporre ad infezioni ed a sepsi gravi. Necessaria vaccinazione per Meningococco, Pneumococco, Hemophilus I. In caso di febbre è prescritta una terapia antibiotica precoce da eseguire a domicilio e consigliato il ricorso tempestivo al PS nel caso di peggioramento dei sintomi e delle condizioni generali. La malaria può avere un decorso particolarmente severo. Possibili infezioni gravi in seguito a morsi di animali o punture di zecche (babesiosi).
5. Facilità alle infezioni. Conseguenza della eventuale splenectomia, ma anche del sovraccarico di ferro (Klebsiella, Escherichia C, Pseudomonas, Listeria M, Legionella) e della terapia chelante con desferoxamina (Yersinia E).
6. Colelitiasi. Frequente dalla 2°/3° decade. Calcoli di bilirubinato di Ca.

7. Urolitiasi. Nel 10 % circa degli adulti con T.

Patologie più frequenti nei pazienti con T major

1. Cardiopatia. Causa più frequente di decesso. Disfunzione sistolica sn (20%), dx (2-3%), aritmie (7%).
2. Epatopatia cronica HCV/HBV relata. L'HCV ha interessato il 95% dei pazienti trasfusi prima degli anni '90 e il 50% è rimasto infetto dal virus. Molti pazienti sono stati o sono in terapia con farmaci antivirali quali Interferone e Ribavirina (considerare gli effetti collaterali). Cirrosi epatica nell'8-10% degli adulti. HBV e HIV nel 1-2% dei pazienti.
3. Ipogonadismo. In oltre il 50% dei pazienti. E' frequente il trattamento ormonale sostitutivo sia nei maschi che nelle femmine con Testosterone (Testogel, Sustanon, Androgel) e con Gonadotropina Corionica (Gonasi, Profasi, Pergonal).
4. Ipotiroidismo. Fino al 20%, in gran parte trattati con L-tiroxina.
5. Diabete. Nel 15%, spesso insulinodipendente.
6. Iparatiroidismo. Nel 6%, richiede terapia sostitutiva. L'eventuale ipocalcemia può precipitare uno scompenso cardiaco per compromissione della contrattilità miocardica.
7. Iposurrenalismo. Può avere effetto rilevante in condizioni di stress fisico. Quindi considerare un trattamento con idrocortisone in corso di sepsi, scompenso cardiaco o intervento chirurgico urgente.
8. Osteoporosi. Molto frequente fin dalla adolescenza, determinata da espansione midollare per l'incremento della eritropoiesi, sovraccarico marziale, ipogonadismo ed iparatiroidismo. Facilità di fratture (fratture costali spontanee con dolore toracico e dispnea da considerare in DD). Negli adulti è molto frequente la terapia con Bifosfonati. Alcuni pazienti sono in terapia con teriparatide sc.
9. Possibile allergie a farmaci.

Patologie più frequenti nella T intermedia

1. Cardiopatia da ipertensione polmonare causata dalla ipossiemia per lo stato anemico cronico. Nel 23% dei pazienti.
2. Ulcere cutanee distrofiche. Malleolari da insufficienza venosa cronica.
3. Pseudoxantoma elastico. Degenerazione delle fibre elastiche di cute, retina, vasi arteriosi (aneurismi vascolari).
4. Trombosi venose. Maggior rischio negli splenectomizzati. Possono essere superficiali o profonde (trombosi portali, dei seni venosi cerebrali, TVP/TEP).
5. Tessuto eritropoietico ectopico. Il tessuto eritropoietico soprattutto nella T intermedia non trasfusa si accresce a dismisura col fine di compensare l'anemia. Talvolta interessa sedi extramidollari (mediastino, docce paravertebrali, fegato, milza, linfonodi, seni mascellari). Può determinare quadri neurologici da compressione midollare, sindromi mediastiniche, emotorace.

Terapia standard

1. Trasfusione (GRC deleucocitati). Nella T intermedia occasionalmente, in caso di infezioni intercorrenti, o talvolta regolare, per periodi limitati o definitivi, allo scopo di favorire la guarigione di ulcere malleolari o l'accrescimento, o per correggere anemizzazioni accentuate o per contenere la splenomegalia o le masse eritropoietiche ectopiche, oppure per ridurre la ipertensione polmonare.
2. Idrossiurea. Nella T intermedia. Farmaco mielosoppressivo in uso nel trattamento delle sindromi mieloproliferative. Favorisce la sintesi di Hb fetale. Può migliorare i livelli di Hb, ridurre le masse eritropoietiche ectopiche, favorire la guarigione delle ulcere trofiche. Effetti collaterali: disturbi gastroenterici, incremento ALT, creatinina, pancitopenia. Da sospendere in caso di febbre.

3. Terapia chelante. Obiettivo ridurre la Ferritina sierica sotto i 1000 ng/ml per ridurre il Fe di deposito epatico e cardiaco. Desferioxamina (Desferal). Per via parenterale a domicilio con pompa di infusione sottocutanea. Può facilitare le infezioni di alcuni patogeni tra cui la Yersinia E. (febbre e dolore addominale simil-appendicolare). Deferiprone (Ferriprox). Per via orale. Può dare dolori articolari (ginocchio) a volte tali da imporre la sospensione della terapia, neutropenia/agranulocitosi. Deferaxiorox (Exjade). Per via orale. Può determinare incremento della creatinina e delle ALT. La terapia chelante in corso di scompenso cardiaco o di aritmie cardiache non va sospesa (la tossicità da sovraccarico di ferro è probabilmente la causa principale), ma è necessaria una tempestiva valutazione dello specialista perché potrebbe essere necessario cambiare farmaco o combinare più farmaci. Nel caso di altri eventi acuti soprattutto infezioni va immediatamente sospesa. La Desferioxamina dopo una infezione da Yersinia andrà ripresa solo dopo sicura eradicazione (valutazione dello specialista).

Quadri clinici da valutare con particolare attenzione

- Sepsi.

Seconda causa di morte dopo la cardiopatia. Favorita da splenomegalia o presenza di CVC. Possibile shock settico da trattare in modo adeguato. Considerare la terapia con idrocortisone nelle forme severe (iposurrenalismo). Urosepsi, polmoniti, colecistiti, enterocoliti (Yersinia), appendicitis, ascesso epatico, infezioni da CVC, endocarditi, miocarditi, ascesso cerebrale.

- Anemia.

In T major può dipendere da appuntamento trasfusionale rimandato, reazione trasfusionale emolitica ritardata, sanguinamento occulto, infezione intercorrente, infezione da Parovirus (possibile aplasia midollare). Nella T intermedia vanno inoltre considerati il peggioramento della splenomegalia, il deficit di folati, l'emolisi da farmaci nei casi associati a deficit di G6PD. In caso di trasfusione urgente è necessario sempre stabilire la storia trasfusionale del paziente e le eventuali pregresse reazioni trasfusionali

- Patologie cardiache.

Scompenso cardiaco. Edema polmonare acuto. Aritmie. Pericardite. Embolia polmonare (maggiore il rischio nella T intermedia). Scompenso dx da ipertensione polmonare (T intermedia)..Il 5-10% dei pazienti con T major ha una siderosi cardiaca e pertanto a rischio di sviluppare uno scompenso cardiaco da danno miocardico secondario all'accumulo di ferro da . Il danno è reversibile con terapia chelante intensiva. Lo scompenso è favorito dalla presenza di comorbidità (diabete, ipotiroidismo, ipocalcemia da ipoparatiroidismo, deficit di GH, ipogonadismo, deficit di vit D e altri nutrienti). Considerare la possibilità di concomitante sepsi o miocardite. La terapia è quella consueta, ma un adeguamento della terapia chelante va eseguito tempestivamente. Le peculiarità emodinamiche del paziente talassemico (circolo iperdinamico da anemia cronica con riduzione delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa; rigidità vascolare da danno endoteliale da sovraccarico marziale) fanno sì che la terapia diuretica per una eccessiva riduzione del precarico, possa più facilmente determinare una insufficienza renale. Trasfusioni per mantenere Hb pretrasfusionale superiore a 10- g/dl. In caso di aritmie: Amiodarone come antiaritmico ev, , normalizzazione elettrolitica, considerare l'infusione di Magnesio come stabilizzante di membrana nelle aritmie ventricolari. Considerare idrocortisone (iposurrenalismo) e terapia anticoagulante

- Patologie addominali.

Colecistite. Colica biliare, Infezioni da Yersinia (febbre, dolore addominale simil-appendicolare, diarrea, linfadenopatie) più probabile nei pazienti in terapia con Desferioxamina. Trombosi venosa portale e infarto mesenterico negli splenectomizzati.

Urolitiasi. Peritonite negli splenectomizzati e nella cirrosi. Considerare che lo scompenso cardiaco può presentarsi come dolore addominale dx da distensione epatica

- Cefalea.

Ascesso cerebrale. Meningite. Sinusite nella T intermedia con seni distorti ed occupati da tessuto eritropoietico ectopico. Masse eritropoietiche intracraniche, rare. Farmaci (interferone nei pazienti trattati per epatite HCV relata).

- Sincope.

Aritmica. Più frequente FA. Ipovolemica da emorragie digestive (varici esofagee, gastrite erosiva da steroidi o chelanti orali) o da disidratazioni acute. Ortostatica (pazienti ipotesi con disfunzione autonamica).

- Patologie neurologiche.
- Compressione midollare da tessuto eritropoietico ectopico presente nel canale midollare vertebrali. Stroke raro, prevalentemente cardioembolico (FA, cardiopatia dilatativa). Ascesso cerebrale. Ipoacusia e tinniti come effetto collaterale della terapia chelante (soprattutto desferioxamina). Alterazioni del visus come complicanza della terapia chelante o dell'interferone o per retinopatia diabetica o pseudoxantoma elastico (retinopatia proliferativa).
- Rachialgie.

Fratture in osteoporosi. Discopatie. Masse di tessuto eritropoietico ectopico.

- Traumi.

Considerare le rotture della milza e le fratture ossee anche per traumi lievi.

Modalità Operative

- A. Il paziente seguito dal DHTE che ricorre al 118 deve sempre essere trasportato al PS di Cona.
- B. In PS va contattato sempre il DHTE (tel. 6402). Se DHTE non in attività è possibile contattare la dr.ssa M.R. Gamberini al numero di cellulare 338 4889700. In caso di necessità possono essere contattate: dr. Ruffoni (MIO), dr.ssa Manfredini (MIO 2), dr.ssa Govoni, dr.ssa Sproccati, Prof.ssa Borgna (UO Pediatria).
- C. Se possibile condividere con il medico del DHTE oppure con uno dei professionisti al punto precedente tutte le decisioni potenzialmente critiche.
- D. In caso di ricovero in reparto medico è preferibile il ricovero in MIO. Eventualmente contattare il dr. Gallerani (direttore MIO) o un suo eventuale sostituto.
- E. Il paziente può essere trattenuto in OBI o ricoverato in MU in caso non sia disponibile un posto letto in MIO dove poi sarà trasferito.
- F. Se le condizioni lo richiedono va considerato il ricovero in Malattie Infettive o in Chirurgia di Urgenza oppure in Rianimazione.
- G. E' possibile che alcuni pazienti siano inseriti in una sperimentazione farmacologica. In questi casi sono in possesso di un documento che attesta la terapia in corso e fornisce il numero telefonico del medico responsabile da contattare.