



Vivere con le emoglobinopatie.  
L'impegno dei Centri



LEGA ITALIANA  
PER LA LOTTA CONTRO LE EMOPATIE  
E I TUMORI DELL'INFANZIA  
REGIONE SICILIA

CON IL PATROCINIO DI

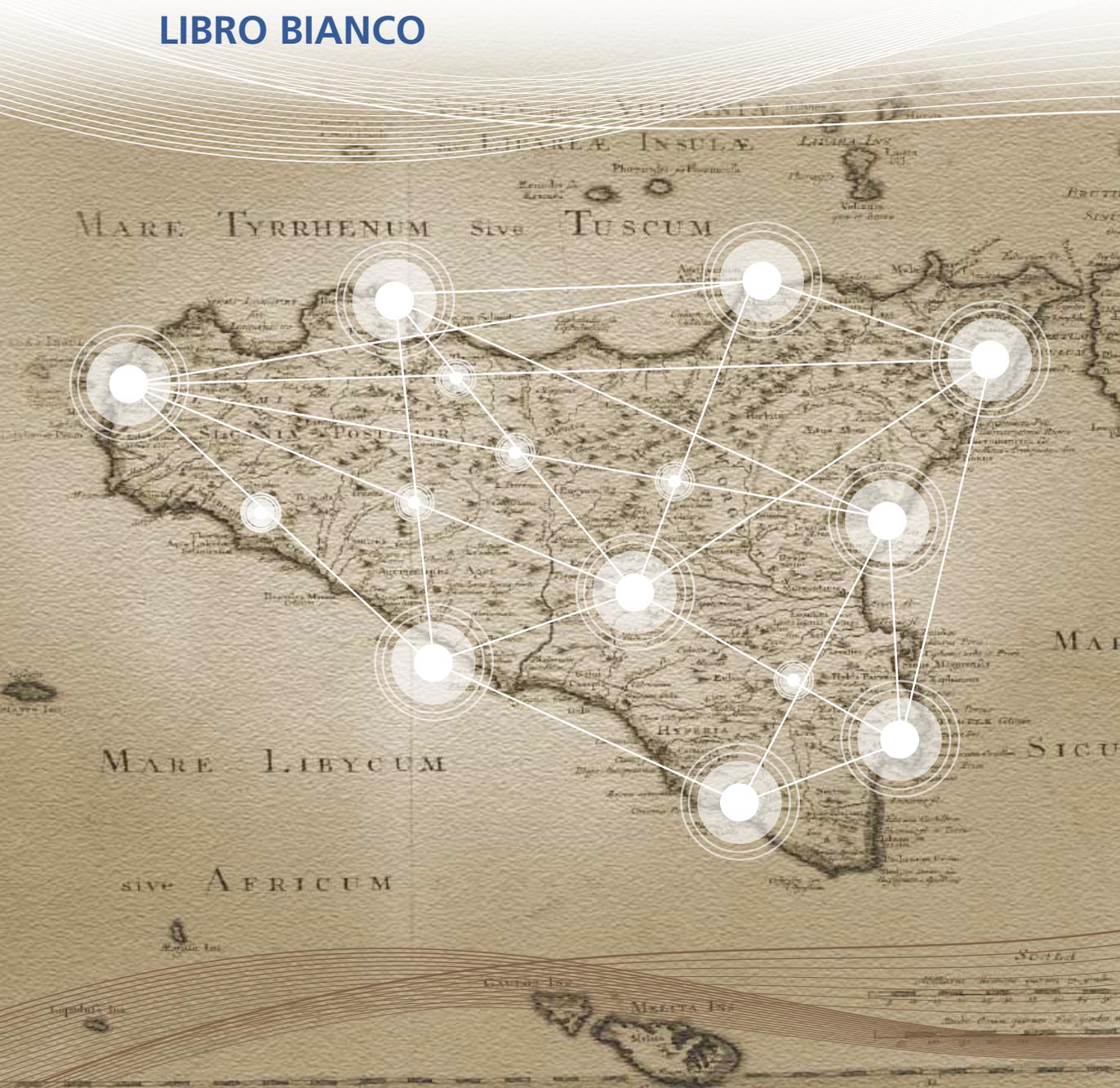


REGIONE SICILIA

## L'Isola che vorrei

L'assistenza ai pazienti con Emoglobinopatie in Sicilia:  
dalle criticità alle proposte

## TALASSEMIA E DREPANOCITOSI LIBRO BIANCO







Vivere con le emoglobinopatie.  
L'impegno dei Centri



LEGA ITALIANA  
PER LA LOTTA CONTRO LE EMOPATIE  
E I TUMORI DELL'INFANZIA  
REGIONE SICILIA

CON IL PATROCINIO DI



REGIONE SICILIA

## L'Isola che vorrei

L'assistenza ai pazienti con Emoglobinopatie in Sicilia:  
dalle criticità alle proposte

TALASSEMIA E DREPANOCITOSI  
**LIBRO BIANCO**





Vivere con le emoglobinopatie.  
L'impegno dei Centri

## **Calendario degli incontri organizzati nelle province siciliane in cui sono presenti la maggior parte dei Centri di Talassemia\*(Marzo/Luglio 2010)**

- SIRACUSA - 25 Marzo 2010
- RAGUSA - 8 Aprile 2010
- AGRIGENTO - 22 Aprile 2010
- PALERMO - 29 Aprile 2010
- CALTANISSETTA - 24 Maggio 2010
- CATANIA - 5 Giugno 2010
- MESSINA - 3 Luglio 2010

*\* Alcuni Centri di Talassemia non hanno aderito al progetto*



# INDICE

Premessa.....	9
Introduzione.....	11
Prefazione .....	13
<b>1. Diritti al centro .....</b>	<b>15</b>
<i>Diritti al centro.....</i>	<i>17</i>
<b>Loris Giambrone</b>	
<i>Presidente Lega Italiana per la Lotta contro le Emopatie e i Tumori dell'Infanzia</i>	
<i>La malattia invisibile. L'esperienza della Drepanocitosi.....</i>	<i>23</i>
<b>Angela Passafiume</b>	
<i>Vicepresidente Lega Italiana per la Lotta contro le Emopatie e i Tumori dell'Infanzia</i>	
<b>2. La Rete dei Centri: utopia o realtà? .....</b>	<b>29</b>
<i>La Rete dei Centri: utopia o realtà? .....</i>	<i>31</i>
<b>Aurelio Maggio</b>	
<i>Coordinatore Rete regionale Centri di Talassemia, Direttore U.O.C. Ematologia II con Talassemia, A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia - V. Cervello", Palermo</i>	
<b>3. La mappa dei Centri .....</b>	<b>39</b>
<i>Provincia di Siracusa.....</i>	<i>43</i>
<i>Provincia di Ragusa.....</i>	<i>51</i>
<i>Provincia di Agrigento.....</i>	<i>57</i>
<i>Provincia di Palermo.....</i>	<i>65</i>
<i>Provincia di Caltanissetta.....</i>	<i>79</i>
<i>Provincia di Catania.....</i>	<i>87</i>
<i>Provincia di Messina.....</i>	<i>101</i>
<b>4. I diritti possibili.....</b>	<b>109</b>

**5. Il lavoro ..... 117**

**6. L'isola della speranza: storie e scenari della ricerca sulle emoglobinopatie ..... 121**

*Talassemia e Drepanocitosi: lo stato dell'arte delle terapie ..... 123*

**Paolo Rigano**

*U.O.C. Ematologia II con Talassemia, P.O. V. Cervello, A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia - V. Cervello", Palermo*

**Aurelio Maggio**

*Coordinatore Rete regionale Centri di Talassemia, Direttore U.O.C. Ematologia II con Talassemia, P.O. V. Cervello, A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia - V. Cervello", Palermo*

*La lotta alle complicanze. Epatopatia nella Talassemia Major ..... 133*

**Marcello Capra**

*Responsabile U.O.C. Ematologia ed Emoglobinopatie, A.R.N.A.S. "Civico, Di Cristina, Benfratelli", Palermo*

*La grande sfida della terapia genica: le ricerche che fanno sperare ..... 143*

**Santina Acuto**

*Dirigente Biologo Ematologia II, Unità di Ricerca "Piera Cutino", A.O. V. Cervello, Palermo*

**7. Appendice ..... 153**

## PREMESSA

*La Lega Italiana per la Lotta contro le Emopatie - Regione Sicilia riunisce le 20 Associazioni siciliane che si occupano di Talassemia, Drepanocitosi e altre forme rare di emoglobinopatie e da circa 25 anni è impegnata nel miglioramento dell'assistenza sanitaria e sociale nei confronti di queste patologie croniche ereditarie.*

*Nel corso del 2010 la Lega ha organizzato una serie di incontri dal titolo "Diritti al Centro: Talassemie e Drepanocitosi", promossi nelle province siciliane in cui sono presenti Centri di cura per la Talassemia.*

*Tali conferenze, patrocinate dalla Regione Sicilia e sponsorizzate da Novartis, hanno affrontato il tema delle emoglobinopatie dal punto di vista dell'assistenza sanitaria, dell'inserimento nel mondo del lavoro e delle normative che interessano i pazienti, analizzando le criticità e suggerendo soluzioni, attraverso l'intervento di operatori del settore, medici, giuristi, tecnici.*

*Gli incontri si sono svolti da marzo a luglio 2010 in 7 capoluoghi, coinvolgendo 17 dei Centri di Talassemia presenti in Sicilia.*

*Dalla sintesi di queste esperienze nasce L'Isola che vorrei, un "Libro Bianco" sulle emoglobinopatie in Sicilia, patologie ereditarie tra le più diffuse nella nostra regione, che riguardano 2.500 malati (ben un terzo di tutta Italia e il 6% della popolazione portatrice sana). Fulcro di questo dossier è la mappa dei Centri di Talassemia che hanno partecipato al progetto, dalla quale emerge un'assistenza e un inserimento sociale e lavorativo molto differenziato tra provincia e provincia. Si determina, quindi, una qualità di vita molto diversa tra soggetti affetti dalla stessa patologia.*

*Con la pubblicazione di questo volume la Lega intende richiamare l'attenzione delle istituzioni siciliane sui problemi dei cittadini affetti da emoglobinopatie, fornendo loro gli elementi di valutazione necessari sui cui basare l'adozione di misure in grado di correggere le tante – troppe – disparità e ineguaglianze nelle opportunità di vita e di salute che ancora oggi caratterizzano la condizione dei pazienti talassemici e drepanocitici.*



## INTRODUZIONE

### **L'assistenza ai pazienti con Emoglobinopatie in Sicilia: dalle criticità alle proposte**

Il progetto **Talassemie e Drepanocitosi: diritti al centro** e questo Libro Bianco che ne è scaturito mettono in luce una situazione di enorme eterogeneità nelle capacità di intervento dei Centri siciliani per la Talassemia.

Questa eterogeneità si manifesta in tutte le tre aree di intervento dei Centri: prevenzione, terapia e ricerca.

Per quanto riguarda la prevenzione, dalla mappa dei centri emerge una realtà a macchia di leopardo, con Centri molto impegnati in attività di screening e consulenza genetica ed altri Centri privi di collegamenti con il territorio, e non in grado di svolgere attività di prevenzione ed informazione.

Un panorama simile lo troviamo a livello di terapia, con Centri che si limitano alle attività trasfusionali e che per mancanza di risorse e personale dedicato non riescono ad assicurare un controllo efficace delle complicanze secondarie della talassemia ed altri Centri nei quali, invece, il controllo delle complicanze è ad un livello molto avanzato.

Quali sono le conseguenze e le ricadute di questa situazione?

L'eterogeneità ed i diversi livelli di attività da Centro a Centro si traducono da un lato in una sostanziale inadeguatezza degli interventi e dall'altro in una dispersione delle risorse. La fotografia che emerge anche da questo Libro Bianco ci rappresenta, infatti, numerosi Centri che svolgono stesse attività senza peraltro, in alcune occasioni, riuscire a dare corpo ad azioni efficaci nel settore della prevenzione e della terapia..

La risposta a questa situazione consiste nello strutturare e far funzionare una Rete Regionale dei Centri per le Emoglobinopatie.

Infatti, la strutturazione di una Rete Regionale, sostenuta da una dotazione adeguata e certa di risorse finanziarie, si tradurrebbe in una maggiore efficacia degli interventi con un risparmio di risorse economiche. In un momento, come quello attuale, in cui l'utilizzo delle risorse economiche deve, necessariamente, garantire il massimo della qualità dell'azione con il minimo dell'impegno finanziario, il modello della rete rimane, a nostro avviso,

l'unico utilizzabile. Una rete in cui al centro vi sia il paziente con le sue problematiche ed attorno vi siano i centri.

Una rete in cui ogni centro sarà protagonista sia che abbia come principale compito solo quello di effettuare un'adeguata terapia trasfusionale, sia che abbia come finalità quello di svolgere interventi più complessi, come quelli volti al controllo delle complicanze secondarie. A fianco di questi centri, sarà necessario dotarsi di Unità di Supporto Regionale in grado di intervenire sia nel settore della prevenzione, come la diagnosi prenatale, che di effettuare indagini particolari come i Centri di Risonanza Magnetica Nucleare.

In definitiva, solo con una completa attivazione della Rete si potrebbero ottenere nell'area delle emoglobinopatie quei risultati che sono al centro dell'attuale processo di riorganizzazione della sanità italiana, vale a dire risparmio, efficienza ed efficacia, premesse indispensabili per migliorare qualità dell'assistenza e salute dei pazienti.

Non dimentichiamo inoltre l'aspetto forse più importante per i pazienti e cioè la qualità della vita che è direttamente proporzionale alla qualità delle cure ricevute.

Oggi i soggetti con talassemia e drepanocitosi si candidano ad una vita normale di relazione, familiare e sociale e dunque possono aspirare ad affrancarsi dall'assistenzialismo con un compiuto inserimento sociale.

L'affrancamento dalla condizione di "malato" passa soprattutto attraverso l'inserimento nel mondo del lavoro e ciò dipende dall'individuazione di percorsi terapeutici sempre più efficienti che rendano compatibile la cura della malattia con gli impegni di lavoro e sociali. Dobbiamo dunque compiere tutti insieme gli sforzi necessari, istituzioni e centri di cura, per creare quelle condizioni ottimali affinché la malattia diventi un aspetto sempre più marginale nella vita di queste persone.

Aurelio Maggio  
Loris Giambone

## PREFAZIONE

*La Sicilia ha avviato un importante processo di riorganizzazione che ha già prodotto risultati significativi, delineando prospettive di medio e lungo termine, su cui la riforma dispiegherà tutti i suoi effetti positivi nello spirito della Costituzione che all'art. 32 garantisce il diritto alla salute, pilastro di rispetto della persona, di convivenza e progresso civile. Con l'attenzione particolare dovuta a chi può affidarsi solo all'assistenza sanitaria pubblica come unica ancora in caso di bisogno di cure.*

*Un percorso avviato con l'energica azione di risanamento dei conti; la riduzione del numero delle Aziende sanitarie provinciali (da 29 a 17) e dei dipartimenti assessoriali (da 5 a 2); la rimodulazione della rete ospedaliera; l'eliminazione di reparti doppione; l'informatizzazione del sistema; l'avvio della rete cardiologica e del sangue.*

*Obiettivo: migliorare le prestazioni, aumentare gli standard di sicurezza, agevolare l'accesso alle prestazioni; riqualificare gli ambienti sanitari e tendere a quella customer satisfaction che deve diventare patrimonio culturale di un nuovo modo di intendere il rapporto ospedale-paziente.*

*Avvio "rivoluzionario" preceduto da lunga fase di ascolto di tutti i soggetti protagonisti, nell'intento di contemperare le esigenze degli attori coinvolti, avendo al centro la persona e il diritto del cittadino-utente di ricevere risposte adeguate da un sistema organizzato per "accogliere" non per creare ulteriori difficoltà. Riforma in divenire, pronta a recepire quei correttivi utili che la pratica quotidiana suggerisce e di cui associazioni benemerite come la Lega italiana per la lotta contro le emopatie e i tumori dell'infanzia possono essere interpreti autorevoli.*

*Il "Libro Bianco" è un'occasione in più di esame delle criticità e delle aree su cui è opportuno intervenire cogliendo gli spunti costruttivi che propone. Va apprezzata l'impostazione positiva di chi rappresenta gli emoglobinopatici siciliani, cittadini che devono districarsi tra tanti ostacoli sanitari e amministrativi connessi alla loro condizione di pazienti cronici. E questo documento costituisce un arricchimento di dati e richieste su cui misurarsi per trovare insieme le migliori soluzioni.*

*On. Raffaele Lombardo  
Presidente Regione Siciliana*



# 1. Diritti al centro

*Loris Giambrone*





## Diritti al centro

---

### **Loris Giambrone**

*Presidente Lega Italiana per la Lotta contro le Emopatie e i Tumori dell'Infanzia  
Regione Sicilia*

Duemilacinquecento cittadini siciliani hanno meno diritti, meno opportunità, meno prospettive delle altre persone che vivono nella stessa regione.

Duemilacinquecento abitanti della Sicilia incontrano difficoltà a difendere il loro livello di salute, a progettare la propria vita, a immaginare il futuro. E alcuni di questi cittadini sono ancora più svantaggiati rispetto agli altri.

E questo non per qualche ragione oscura o contingente, ma per la loro stessa condizione di pazienti, pazienti cronici, perché affetti da Talassemia/Drepanocitosi, malattie del sangue a carattere ereditario.

Una persona affetta da Talassemia per sopravvivere deve sottoporsi a trasfusioni ogni due-tre settimane, deve assumere farmaci per impedire il sovraccarico di ferro, deve sottostare a controlli periodici, per prevenire il rischio di andare incontro a serie complicanze a carico di organi vitali. Non può dimenticare neanche per un giorno di essere un "malato", non può permettersi di smettere la sua quotidiana peregrinazione tra ospedali, ambulatori, farmacie, ASL. E questo scenario può considerarsi meno drammatico rispetto a quello del recente passato.

Fino a 30 anni fa una diagnosi di Talassemia alla nascita equivaleva a una condanna: raramente o mai i pazienti riuscivano a raggiungere la terza decade di vita. Se vi riuscivano, erano devastati dalla malattia.

Oggi l'esito di queste patologie è diverso. I pazienti vivono a lungo, molti sono sposati o hanno figli. Le persone affette da emoglobinopatie raggiungono l'età adulta. Nella nostra isola la vita media dei pazienti si è prolungata in quest'ultimo decennio di circa 10 anni, passando dai 10-14 anni in media registrati nel 1984 ai 25-29 registrati nel 2006.

Questo successo è certamente il risultato dei progressi della ricerca e della medicina, che hanno messo a disposizione di medici e pazienti terapie sempre più efficaci e maneggevoli. Ed è merito dell'abnegazione di un gruppo di medici pionieri e folli: trenta anni fa, infatti, bisognava essere solo dei folli per sposare la causa della Talassemia. Ma è anche il risultato delle lotte di noi pazienti.

Insieme, abbiamo ribaltato la prognosi, il destino di queste patologie, rimboccandoci le maniche in anni in cui i medici che comunicavano ai genitori questa diagnosi non potevano fare altro che allargare le braccia, dare una pacca sulla spalla e dire: "Sei stato sfortunato. Non avrà più di 7, 8, 10 anni di vita". Ebbene non è andata così. Abbiamo ribaltato questo destino.

Ci siamo messi a lavorare, i nostri genitori non si sono rassegnati e sono riusciti a trasformare la Sicilia dalla "Cenerentola" dell'assistenza in Italia – con i cosiddetti "viaggi della speranza" verso Emilia, Piemonte e Lombardia – in uno dei pilastri della cura e dell'assistenza a queste patologie. Oggi l'emigrazione per le cure dell'emoglobinopatia non è più necessaria, quel doloroso e oneroso meccanismo è stato smontato, non certo per merito della politica siciliana, che ha invece bistrattato e continua a bistrattare persone che vivono con grande dignità la loro condizione di pazienti cronici.

La nostra regione ospita circa 1/3 di tutti i pazienti con emoglobinopatia trattati nel territorio nazionale. Alla data del 31 dicembre 2005, erano 2.228 i pazienti siciliani affetti da varie forme riconducibili a questa patologia su un totale di 6.000-6.500 pazienti presenti in tutta Italia.

Considerata l'entità del problema, ci si aspetterebbe che in Sicilia i pazienti emoglobinopatici godano di un'assistenza specifica e dedicata, che nella nostra regione queste malattie vengano seguite con particolare attenzione e competenza.

Se guardiamo all'impegno dei medici, dei ricercatori, degli infermieri che seguono questi pazienti, le cose stanno così. Se invece guardiamo alla politica e alla realtà assistenziale, il panorama, al contrario, è assai sconcertante. Oggi la vita di un paziente emoglobinopatico potrebbe essere normale, e in alcune regioni d'Italia lo è. Non in Sicilia purtroppo, dove i pazienti si confrontano ogni giorno con una serie di ostacoli di natura assistenziale, organizzativa e burocratica che compromettono non solo la qualità di vita, ma a volte la prospettiva stessa di vita.

Il paradosso è che proprio adesso che abbiamo a disposizione delle cure che potrebbero permetterci di vivere una qualità di vita ottima, si sono venute a creare situazioni così problematiche da pregiudicare la certezza di poterle ricevere.

**Ancora oggi, l'emoglobinopatico non ha certezze nel trovare strutture a lui dedicate, con spazi decorosi e rispettosi della sua dignità, con personale medico e infermieristico adeguato, con équipe multidisciplinari che seguono il decorso di patologie che incontrano nelle complicità secondarie i rischi maggiori per la qualità di vita e per la vita stessa.**

Le nostre realtà assistenziali hanno subito dei pesanti ridimensionamenti che arrivano a mettere addirittura in discussione la qualità dell'assistenza ai malati. A volte non riuscendo neanche a fornire certezza del rispetto dei protocolli terapeutici.

Ma il problema non è solo l'assistenza. Oggi si è erroneamente convinti che il talassemico è un malato il cui unico problema sia quello di andare in ospedale, eseguire la trasfusione e tornare a casa. Tanto che i nostri Centri ormai li definiamo "trasfusionifici", perché sono messi in condizione di fare solo quello, visto che, per via di una dissennata politica di tagli, non ci sono altre risorse disponibili.

Ma il talassemico – come il drepanocitico – ha una vita. Una vita sociale. Vuole essere parte attiva in questa società. Vuole poter lavorare. Vuole poter avere una famiglia, vuole poter avere figli. Molti sono coloro che lavorano, hanno figli e hanno una famiglia; ma ancora di più sono coloro che non possono per mancanza di lavoro, perché vengono co-

stretti a fare i malati di professione, perché la burocrazia li annienta come entità sociali. Mi riferisco a quella matassa di norme, leggi e leggine e di vana burocrazia che ruota attorno a un talassemico, che lo costringe a peregrinare da uno sportello all'altro per rivendicare quei diritti che gli spettano per la sua condizione.

La Lega Italiana per la Lotta contro le Emopatie e i Tumori dell'Infanzia, che riunisce le 20 Associazioni siciliane, rappresenta i 2.500 circa talassemici e drepanocitici della Sicilia e sta portando avanti con tenacia una battaglia a livello istituzionale per arrivare a mettere realmente al centro i diritti.

È il nostro obiettivo già da qualche anno, lo stiamo perseguendo con proposte e manifestazioni, dando credito a chi ogni volta ci assicura il suo impegno, ma sempre pronti a manifestare e protestare di fronte a promesse disattese.

Noi chiediamo che le istituzioni siciliane facciano la loro parte, che non seguano l'esempio di Ponzio Pilato e che siano capaci di assumersi con coscienza i loro doveri. Con le nostre iniziative cerchiamo di ricondurre la Regione Sicilia alle proprie responsabilità nei confronti di questi malati che sono, devono essere cittadini di serie A, nella nostra isola, come in qualunque altra regione d'Italia.

Nel 2008 abbiamo inviato 2.500 cartoline al Presidente della Regione per chiedere l'attenzione delle istituzioni. Frutto di questa iniziativa fu la costituzione di un tavolo tecnico, nato morto, perché il governo Cuffaro si dimise da lì a poche settimane.

Il 18 marzo 2010 i siciliani emoglobinopatici sono nuovamente scesi in piazza, a Palermo, con una manifestazione di protesta e un sit-in organizzato davanti all'Assessorato alla Sanità: c'erano circa 700 emoglobinopatici a protestare con le bandiere e i fischiotti, come dovrebbero fare anche altre categorie private dei loro diritti. Purtroppo in Sicilia il malato a volte si trova costretto anche a questo: a scendere in piazza per veder riconosciuto un diritto.

Anche in questo caso il risultato della protesta è stata la convocazione di un tavolo tecnico, che si è già riunito tre volte con l'incarico di disegnare un nuovo modello di assistenza per i pazienti emoglobinopatici siciliani.

Parallelamente, abbiamo avviato una serie di incontri dal titolo *"Diritti al Centro: Talassemie e Drepanocitosi"*, promossi nelle varie province siciliane dove sono presenti Centri di cura per la Talassemia.

Lo scopo di questa iniziativa è quello di mettere in evidenza tutte le contraddizioni del sistema che ruota intorno a Talassemia e Drepanocitosi, di far emergere le inaccettabili differenze che si registrano da centro a centro, da provincia a provincia, di rimettere al centro i diritti dei pazienti emoglobinopatici. Ma quali sono i diritti che rivendichiamo?

## **Il diritto a un'assistenza dedicata e specialistica**

Il decrescere della mortalità si sta accompagnando ad un aumento dell'incidenza di patologie come il diabete, l'epatopatia cronica, le endocrinopatie e, soprattutto, la cardiopatia. La gestione di tali complicanze, oltre a rappresentare un incremento notevole della spesa sanitaria, costituisce una criticità con priorità assoluta ai fini del prolungamento della vita di questi pazienti. Tale criticità deve, oggi, essere affrontata all'interno di Centri di Talassemia che operano in condizioni di estremo disagio.

**Il modello funzionante di assistenza per la Talassemia è un'assistenza specifica e dedicata e la ricognizione sui Centri che è stata compiuta nell'ambito di questa iniziativa lo conferma. Nelle poche realtà siciliane in cui esistono spazi e personale dedicati alle emoglobinopatie, la qualità dell'assistenza è diventata ottimale.**

Purtroppo, la maggior parte dei Centri di Talassemia in Sicilia non sono esclusivamente dedicati, spesso sono Unità Operative Semplici aggregate, a volte sono addirittura all'interno di strutture complesse che si occupano di altro – immunoematologia, ematologia – o, ancora, sono i Centri che hanno inglobato il trattamento di altre patologie, come celiachia, gastroenterologia, etc. È evidente che in queste situazioni la qualità dell'assistenza precipita e i pazienti ne risentono sensibilmente.

Ad oggi, tranne la struttura di Ematologia II dell'A.O. "Villa Sofia - V. Cervello" che opera, per carenza di personale infermieristico, dal lunedì al venerdì in regime di ricovero ordinario e che riceve pazienti falcemici da tutta la Sicilia, nessun presidio ospedaliero in Sicilia è organizzato in modo tale da poter prevenire e curare adeguatamente, in regime di ricovero ordinario, sia le complicanze relative alla Talassemia sia quelle relative alle emoglobinopatie, con particolare riferimento alla Drepanocitosi. Strutture dedicate significa anche una pianta organica adeguata. Spesso succede che un solo medico o un solo infermiere devono assistere 120, 150 pazienti: è facile immaginare lo stress di quegli operatori in quelle condizioni e il conseguente aumento del rischio di errori e delle difficoltà a pianificare giorni di ferie, ad andare in malattia etc. La carenza di organico comporta inoltre per il paziente la difficoltà di pianificare visite ed esami, una programmazione indispensabile per evitare le complicanze e impedire che un talassemico possa diventare anche un cardiopatico, un diabetico e così via. Oggi, purtroppo, l'assistenza medica poggia sulla disponibilità, sensibilità, buona volontà, abnegazione di pochi medici e infermieri. È molto, ma non basta.

## **Il diritto a un'assistenza omogenea su tutto il territorio**

La salute di tutti gli emoglobinopatici siciliani è l'obiettivo primario delle attività della Lega. Noi vogliamo che i talassemici e i drepanocitici siano curati in tutta la Sicilia nello stesso, identico modo. Perché oggi in Sicilia l'assistenza è fornita a macchia di leopardo, con talassemici di serie A, più fortunati, e talassemici di serie B, molto sfortunati: oltre alla

sfortuna di essere malati hanno, infatti, anche quella di essere nati in un contesto in cui il Centro di cura è messo nelle condizioni di non poter efficacemente operare. Dal 2003 i Centri di Talassemia sono stati raggruppati in una Rete Regionale, in forza di un Decreto, che però rappresenta solo una cornice vuota, dal momento che ai Centri sono state sì attribuite funzioni, ma senza assegnare loro alcuna nuova risorsa.

## **Il diritto a ricevere le cure e la diagnosi nella struttura più vicina**

**I pazienti emoglobinopatici siciliani sono ancora oggi costretti ad emigrare in altre regioni per eseguire esami diagnostici fondamentali per la cura delle emoglobinopatie e la prevenzione delle complicanze, come la risonanza magnetica T2\*.**

Lo scorso anno la Regione Sicilia ha dovuto pagare alla Regione Toscana ben 105.600 euro per le trasferte dei ragazzi siciliani costretti ad andare a Pisa per poter eseguire la risonanza magnetica.

Il paradosso è che questa risonanza è stata messa a punto proprio a Palermo, che le due strutture di Palermo e Catania dispongono dell'attrezzatura ma non sono ancora a regime e non riescono a fornire le risposte adeguate.

Per la maggioranza dei pazienti recarsi oggi in un reparto di Talassemia significa constatare di non avere accesso alle ecocardiografie, alle risonanze magnetiche T2\* o ad altri tipi di esami diagnostici che, in altre regioni d'Italia, fanno parte dei normali protocolli terapeutici. Per eseguire la terapia, i test o per ricevere assistenza specialistica, molti pazienti siciliani, ogni quindici giorni o addirittura ogni settimana, devono percorrere svariate decine di chilometri sacrificando l'intera giornata per prestazioni che dovrebbero richiedere non più di tre ore.

## **Il diritto al lavoro**

L'aumento dell'aspettativa di vita, il traguardo, un tempo impensabile, dell'età adulta, impongono ai pazienti emoglobinopatici l'esigenza di affrancarsi dall'assistenzialismo e la possibilità di vivere del proprio lavoro, senza doversi accontentare dei 250 euro di invalidità.

È un bisogno che cresce sempre più e che per le generazioni future, con l'incremento della qualità di vita, sarà sempre più pressante.

L'inserimento nel mondo del lavoro dovrebbe essere agevolato dalla Legge 68/99, che ha trasformato l'invalidità da motivo di esclusione dal mondo del lavoro a requisito preferenziale, prevedendo l'obbligatorietà della presenza di una quota di invalidi (1/15) da assumere all'interno della Pubblica Amministrazione e delle aziende.

Questa legge nella nostra regione è di fatto inapplicata: a tutt'oggi risulta difficile trovare un talassemico siciliano che ne abbia beneficiato.

## Il diritto alla regolarità delle trasfusioni

Il sangue è una risorsa indispensabile per la cura delle emoglobinopatie, e giacché gli emoglobinopatici hanno come necessità fondamentale per la propria vita la terapia trasfusionale, occorre ribadire il dovere della Regione a raggiungere quanto prima l'autosufficienza nel reperimento del sangue. In relazione a questo obiettivo devono essere approntati programmi specifici, con interventi mirati alla sensibilizzazione della popolazione, cui siano destinate risorse finanziarie dedicate. Nelle more che tale traguardo sia raggiunto, occorre autorizzare le Aziende, ove siano presenti i Centri della Rete, a stipulare convenzioni fuori regione per l'approvvigionamento del sangue.

## Il diritto di cittadinanza

Essere cittadini significa godere di uguali diritti, oltre che essere tenuti agli stessi doveri ed essere messi nella condizione di esercitarli. Da questo punto di vista i pazienti emoglobinopatici siciliani sono "meno cittadini" degli altri.

Un esempio. Per rinnovare la patente di guida un cittadino deve sottoporsi a una visita ogni 10 anni ed eseguire un versamento. Per il cittadino talassemico questa semplice incombenza diventa una sorta di calvario perché, nella migliore delle ipotesi, il rinnovo è valido solo tre anni: ogni tre anni dunque il cittadino talassemico è costretto a sottoporsi a visita presso la commissione medico-legale, a fare l'elettrocardiogramma, a produrre documentazione e preoccuparsi dei versamenti.

Con questa e altre richieste burocratiche da gestire, i pazienti rischiano di passare l'80% del proprio tempo a correre dietro ai funzionari delle varie amministrazioni di ogni ordine e grado. Ma l'aspetto paradossale è che il paziente si trova di fronte a una difformità di interpretazioni che può variare da provincia a provincia, con il risultato che persone nelle stesse condizioni beneficiano o meno di alcuni diritti a seconda della loro residenza. Il talassemico di Agrigento si sentirà dare risposte diverse rispetto a quello residente a Caltanissetta. E parliamo di due capoluoghi che, se ci fosse una superstrada, sarebbero separati da appena 30 minuti di percorrenza. Lo scenario dunque è ancor più grave: non ci sono solo talassemici di serie A e di serie B, ma anche, purtroppo, pazienti di serie C.

**Occorre dare finalmente piena "cittadinanza" ai talassemici i quali, dal punto di vista genetico, ne hanno ancora più diritto e ai quali non possono più essere negati i diritti: la Talassemia è un'anemia mediterranea e nel nostro DNA noi ne portiamo le tracce più antiche. Per cui, tra tutti i siciliani, i talassemici forse sono i più siciliani di tutti.**

## La malattia invisibile

### *L'esperienza della Drepanocitosi raccontata dai pazienti*

---

#### **A cura della dott.ssa Angela Passafiume**

*Vicepresidente Lega Italiana per la Lotta contro le Emopatie e i Tumori dell'Infanzia*

*Tra le patologie emoglobinopatiche, la Drepanocitosi, o Anemia falciforme, è una malattia che spesso rischia di essere invisibile. Un destino che spesso tocca alle malattie rare, che non hanno una popolazione numerosa di pazienti, un destino che sembra escluderle dal novero degli obiettivi primari nella ricerca. Una malattia invisibile, quindi, per i burocrati ma che, per via dei ripetuti, prolungati, insostenibili episodi dolorosi che essa comporta, incombe in modo devastante nella vita di coloro che ne sono affetti.*

*L'intervista che segue è nata dal dialogo con un solo interlocutore, al quale daremo un nome di fantasia, Francesca; una volta partecipata ad altri pazienti, ha stimolato l'interesse collettivo di far conoscere anche altri disagi, in primis la carenza di un macchinario propeutico all'eritroexchange, una terapia essenziale per i malati drepanocitici, che però è oggetto di disservizi drammatici.*

*Quella che segue è dunque la testimonianza di un'esperienza condivisa da tutti coloro che vivono ogni giorno la malattia, raccontata al fine di dare maggiore visibilità ad una patologia, il più delle volte misconosciuta, perché numericamente non rilevante, ma che nasconde una realtà di sofferenza e di dolore, che reclama con forza attenzioni e cura.*

#### **Francesca, ci vuoi dire quando è stata individuata la tua malattia e quando ti sei resa conto di essere malata?**

L'Anemia falciforme non è stata subito riconosciuta. I miei genitori, che a quel tempo erano piuttosto giovani, hanno ricevuto in prima battuta una diagnosi di malattia ematologica dalla prognosi infausta, essendo accompagnata da una aspettativa di vita di pochi anni, causa l'assenza di cure adeguate.

I miei genitori erano portatori sani della patologia, ma non lo sapevano. Quella diagnosi ha, ovviamente, creato in loro un acuto senso di colpa: si sentivano responsabili per il semplice fatto di essersi incontrati e sposati. La percezione della colpa era latente ed emergeva in poche frasi, nei momenti di sconforto che li prendeva quando, impotenti, si trovavano a dover fronteggiare il ricorrere delle mie crisi.

Ora io so bene che la responsabilità non è stata dei miei genitori, semmai di una Sanità che non si è mai preoccupata di informare i cittadini, di fare delle campagne adeguate di prevenzione.

Negli anni passati, infatti, la dinamica della Drepanocitosi non era ancora ben chiara, soprattutto per quel che riguardava la violenza delle manifestazioni del dolore. Il dolore acuto, infatti, è la sintomatologia caratteristica di questa malattia tanto che tra le popolazioni del Ghana, che già la conoscevano nel 1600, essa veniva definita come "corpo battuto, punzecchiato, morsicato, tormentato".

### **Quali sono gli ambiti della vita quotidiana sui quali pesa maggiormente il tuo stato di paziente drepanocitica?**

Ciò che maggiormente mi stupisce è che ancora oggi, dopo decenni, molti casi di Drepanocitosi non sono ancora riconosciuti clinicamente e può ancora succedere, per esempio, che si finisca in sala operatoria con la diagnosi di appendicite per dolori addominali, oppure di ricevere una diagnosi di crisi di astinenza da assunzioni di droghe, invece di veder riconosciuti i sintomi della patologia.

Per quanto riguarda la gestione della vita quotidiana, fin da bambina mi sono resa conto che la vita non sarebbe stata uguale a quella dei miei fratelli, dei miei cugini, delle persone che frequentavo: capivo che intorno a me mancava una progettualità di vita che potesse guardare al futuro, nonostante gli sforzi dei miei genitori, protesi a far di tutto per farmi seguire una normale scolarizzazione. I frequenti viaggi per i controlli, gli episodi ricorrenti di crisi e di ricovero in ospedale interrompevano totalmente la vita sociale che conducevo, quindi la scuola, le amicizie, le poche attività ricreative che si potevano fare. Dopo quei lunghi periodi di assenza si cercava di ricominciare da capo, quando si poteva, con tutte le difficoltà di riprendere i programmi, il percorso scolastico, le amicizie.

L'unico desiderio, poiché sapevo che era una patologia cronica e non potevo coltivare la speranza di guarire, era quello di evitare le crisi dolorose. È un vero terrore per chi le soffre, per chi le conosce... si perde il contatto con la realtà. Oggi, con i farmaci adeguati, con lo scambio eritrocitario, le crisi durano un po' meno che nel passato, mentre la ripresa continua ad essere sempre meno lenta.

### **Francesca, secondo te, le strutture sanitarie sono attrezzate per trattare il problema del dolore che affligge i pazienti affetti da drepanocitosi?**

Gli episodi di dolore acuto, improvviso e spesso violento, sono impossibili da gestire sia da parte del paziente sia da chi gli è vicino. Spesso si deve ricorrere alle cure in strutture ospedaliere. Ma ancora oggi, purtroppo, si assiste ad una mancanza d'informazione nelle strutture di primo soccorso e dunque a interventi inadeguati ad affrontare le acuzie della patologia, con esiti alcune volte drammatici e irreversibili. Anche la consulenza degli specialisti in Talassemia, non essendo questa obbligatoria, nelle strutture di primo soccorso spesso non è richiesta. Questa inadeguatezza d'intervento, che mette a rischio la vita delle persone, oggi è intollerabile, perché sappiamo che ci sono i mezzi adeguati.

Il reparto intensivo e semintensivo è la struttura adeguata per fronteggiare il dolore della drepanocitosi, in virtù della presenza degli anestesisti, avendo questi competenza nella terapia del dolore ed ai quali si dovrebbe aggiungere, per quanto già detto, la consulenza

degli specialisti in Talassemia. Non bisogna dimenticare che l'efficacia della terapia del dolore può cambiare a seconda dell'intensità della crisi e della risposta individuale del paziente, per cui sono assolutamente necessari apparati per il monitoraggio costante.

È importante fronteggiare la crisi di dolore con tempestività, per evitare lo sconforto e la grave frustrazione in cui cade il paziente: prima si blocca il dolore, meglio si risponde; più il tempo passa, più la risposta si fa inadeguata e, dunque, aumenta il dolore, che diventa sempre più difficile da controllare. Questo significa anche perdere l'efficacia delle successive terapie: quando il paziente è devastato dal dolore e cade in una condizione di grave prostrazione, la risposta alle cure contro la patologia diventa più difficile. L'intervento di uno specialista in terapia del dolore in grado di riconoscere l'intensità della crisi e somministrare la terapia più adeguata dovrebbe essere di prassi nel primo soccorso.

### **A tuo parere, quali sono i motivi per i quali la Drepanocitosi è ancora così poco conosciuta?**

I medici che si occupano di emoglobinopatie dedicano poco spazio alla Drepanocitosi. Lo rileviamo quando partecipiamo ai congressi: scarse informazioni, pochi progetti di ricerca mirati, tranne quelli che si possono abbinare ad altre emoglobinopatie. La ricerca su questa malattia – e nel passato anche le cure che sono state utilizzate – è a traino, per sovrapposizione.

È davvero scarsa l'attenzione alle tematiche del dolore e alle possibili terapie innovative per gestirlo, anche alla luce dei nuovi provvedimenti legislativi, che consentono l'uso di specifici farmaci per fronteggiare le crisi particolarmente violente, che non si possono sconfiggere con quelli normalmente in uso. Ove possibile, il malato drepanocitico andrebbe messo nelle condizioni di ricevere un'adeguata terapia del dolore anche a domicilio, se questo non comporta altre problematiche. Poter fare già a casa qualcosa per bloccare il dolore sarebbe un grande ausilio e ci solleverebbe dall'angoscia di intraprendere qualsiasi impegno sociale e lavorativo lontano da casa, per paura di essere soli, quando, inaspettatamente, si comincia a star male.

Nel grande calderone delle emoglobinopatie il termine Drepanocitosi è poco conosciuto, non ha fatto eco: non è infatti menzionata neanche nei decreti per la richiesta dei presidi per la terapia ferrochelante. Fino a qualche anno fa, per le terapie si andava a traino della Talassemia, i drepanocitici venivano spesso curati con le medesime terapie dei talassemici. Nei vari provvedimenti legislativi la Drepanocitosi spesso viene dimenticata: a testimonianza di ciò, non da ultimo il mancato riconoscimento dei drepanocitici nella proposta di transazione per il riconoscimento del danno biologico. Ai talassemici e agli emofilici è stato assegnato un modulo transattivo migliore, mentre i drepanocitici sono stati esclusi, equiparati cioè a moduli transattivi dei trasfusi occasionali, coloro che hanno patito la trasfusione occasionalmente, quando, invece, la trasfusione è a tutti gli effetti una terapia salvavita.

La Drepanocitosi è una patologia misconosciuta tra le patologie sconosciute, è una malattia di serie C: non è menzionata come patologia invalidante nelle tabelle ministeriali

per il riconoscimento dell'invalidità, né si riscontra nelle tabelle nessun punteggio ad essa applicabile, dal momento che le Commissioni per la valutazione dell'invalidità disconoscono non solo la gravità della malattia ma spesso anche il termine eritroexchange utilizzato nei certificati medici per indicare la terapia praticata, per la quale sono necessarie ben 6 sacche di sangue di donatori diversi in un'unica soluzione, a cicli di 50 giorni l'uno.

Purtroppo è una malattia rara, sono pochi i soggetti e dunque la popolazione dei pazienti non è numerosa: oggi quando si parla di patologie, il business è per quelli che hanno i "grandi numeri"...

### **Di che tipo sono le reazioni della società nei riguardi del malato e della patologia?**

In tempi passati si avvertiva un atteggiamento discriminatorio, a partire dalla scuola, essenzialmente per via delle assenze: la malattia non veniva riconosciuta come una debolezza, una difficoltà che invece, al contrario, avrebbe dovuto essere compensata da un maggior coinvolgimento, che non emergeva affatto. Al posto di trovare altre forme di inclusione, la tendenza era quella di evitare di coinvolgere i bambini affetti da anemia falciforme nelle attività ricreative, di escluderli, per non correre il rischio di "guastare la festa" con un'assenza inaspettata.

Alla patologia sono legati tanti eventi e tante rinunce: dalla scuola, alle attività sportive e ricreative, al lavoro, all'amicizia, agli affetti e persino alle vacanze. Quelle rinunce ti indicano le scelte e concorrono alla formazione della personalità. Nei tuoi percorsi di vita quotidiana devi tener conto ed evitare, quanto più possibile, le cause che possono scatenare le crisi vaso-occlusive, che sono numerose, (da quelle ambientali derivanti da eccesso di caldo o freddo, a quelle da stress psico-fisici, condizioni che direttamente o indirettamente possono causare una diminuita disponibilità di ossigeno).

La malattia è una scuola di esclusione e di rinunce, che tu puoi fare consapevolmente o inconsapevolmente. Gli episodi di esclusione alla partecipazione alla vita di gruppo, le rinunce volontarie sono problematiche ricorrenti e tutt'oggi attuali; non rende forte la persona non poter prendere appuntamenti precisi (perché inaspettatamente può capitare la crisi di dolore), non poter essere presente con continuità agli impegni sociali e produttivi. S'instaura una dipendenza dalla malattia e una fragilità psicologica, sei considerata come una persona che sfugge agli impegni, alle responsabilità e diventi un soggetto debole, non capace di prendere decisioni e/o di farle rispettare, giacché sei percepita come votata all'inadempienza. In un ambito lavorativo dove le performance sono determinanti, questo aspetto diventa un vera colpa sociale.

### **Francesca, secondo te, quali sono i problemi più pressanti per i drepanocitici che sono in terapia con scambio eritrocitario?**

L'avanzamento della tecnologia scientifica ha reso possibile una nuova terapia, chiamata eritro exchange (scambio di eritrociti), con la quale possono essere sostituiti i globuli rossi falciformi con quelli sani. Con questa tecnica dello scambio la qualità della vita dei pazienti drepanocitici è decisamente migliorata, perché le crisi emolitiche sono meno frequenti. Lo

scambio viene infatti eseguito ogni 50/60 gg circa: questo significa poter vivere in quel periodo senza rischi di gravi crisi osteoantralgiche, senza bisogno di antidolorifici ma soprattutto stare lontano dal dolore, proprio e degli altri.

Ma c'è un problema: per eseguire lo scambio eritrocitario occorrono due accessi venosi e aghi molto grossi, e ciò, dopo qualche anno, porta inevitabilmente all'usura delle vene, che si "consumano", rendendo sempre più difficile gli accessi. Esiste però un macchinario che potrebbe risolvere questo problema, usato in pediatria e nelle sale operatorie, tecnicamente adatto ad aiutare gli operatori nell'individuazione degli accessi venosi anche periferici là dove, appunto, vi sono difficoltà alla relativa intercettazione.

Diversi pazienti, ed io stessa, abbiamo cercato di trovare altre modalità al fine di trovare gli accessi per eseguire lo scambio eritrocitario e siamo stati sottoposti a interventi chirurgici in femorale o per fistola che purtroppo sono tutti falliti, aggiungendo dolore a dolore.

Dopo diversi tentativi di sensibilizzazione è intervenuta l'Associazione GRISE con l'aiuto del Direttore Sanitario dell'OVE e il Centro trasfusionale del "Vittorio Emanuele" si è dotato del macchinario. A tutt'oggi però, paradossalmente, il dispositivo terapeutico giace abbandonato in un ripostiglio, poiché non ci sarebbero operatori in grado di utilizzarlo.

Per noi pazienti con le "vene usurate" esiste, dunque, la tecnologia che può contribuire ad un enorme miglioramento della qualità della nostra vita, ma continuiamo a vivere nell'angoscia di non poter accedere a questa terapia insostituibile e salvavita e dunque di non veder riconosciuto un nostro inalienabile diritto: e questo perché non c'è l'etica deontologica, la volontà, l'umanità e la pazienza necessarie per farla funzionare.



# 2. La Rete dei Centri: utopia o realtà?

*Aurelio Maggio*





## La Rete dei Centri: utopia o realtà?

---

### Aurelio Maggio

*Coordinatore Rete regionale Centri di Talassemia, Direttore U.O.C. Ematologia II con Talassemia, A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia - V. Cervello", Palermo*

### TALASSEMIA E DREPANOCITOSI: UN INQUADRAMENTO CLINICO

La Talassemia è una malattia genetica del sangue, a carattere ereditario, che provoca una riduzione o una mancata sintesi dell'emoglobina, la sostanza dei globuli rossi che ha il compito di trasportare l'ossigeno nei tessuti. La Talassemia è una malattia presente sin dalla nascita: nei pazienti con Talassemia *Major* l'emoglobina decrementa durante il primo anno a valori incompatibili con la vita se non si ricorre alle trasfusioni di sangue.

Entrambi i genitori delle persone affette da Talassemia sono "portatori sani" del difetto genetico che dà origine all'anomalia dell'emoglobina. I portatori sani (Talassemia *minor* o microcitemia) sono individui asintomatici, solo leggermente anemici.

L'unione di due portatori sani comporta il 25% di probabilità di avere figli malati e il 50% di avere figli a loro volta portatori sani. La probabilità che essi nascano privi del difetto genetico è pari al 25%. Per sapere se si è portatori sani è sufficiente effettuare uno specifico esame del sangue presso laboratori qualificati con esperienza nel settore.

Ogni anno in tutto il mondo nascono circa 300.000 bambini affetti da tale patologia. La malattia è particolarmente presente nell'area del Mediterraneo e colpisce la Grecia, l'Italia, la maggior parte delle isole, come Sicilia, Sardegna, Corsica, Malta, Cipro, Creta, oltre al Sud-Est asiatico e al Nord Africa.

In Italia le persone affette da Talassemia *Major* sono circa 7 mila, concentrate soprattutto tra Sardegna, Sicilia e regioni meridionali ma anche nel Delta del Po, mentre sono oltre 2 milioni i portatori sani.

Fino a circa 30 anni fa, un paziente talassemico non superava i 20 anni di vita. Oggi, con gli sviluppi della diagnosi precoce, le possibilità di inizio tempestivo della terapia trasfusionale, l'affinamento della terapia chelante – che ha lo scopo di eliminare il ferro in eccesso che si accumula nell'organismo a seguito delle frequenti trasfusioni di sangue a cui si devono sottoporre i malati di Talassemia – e il miglioramento delle tecniche di trapianto di midollo osseo, si sono aperte nuove possibilità per assicurare una qualità di vita adeguata ai pazienti, la cui sopravvivenza è adesso proiettata oltre i 40-50 anni.

I pazienti talassemici vengono sottoposti a trasfusioni di sangue mediamente ogni 15-20 giorni: le trasfusioni di sangue sono effettuate quando l'emoglobina scende a livelli di 9,5-10 gr/dl e servono ad assicurare un buon accrescimento ed impedire un possibile danno

d'organo da anemia. Questa terapia, chiamata convenzionale, ha portato a un notevole prolungamento della sopravvivenza dei pazienti ma non ha annullato il rischio di morte e, quindi, non ha raggiunto l'obiettivo.

A lungo andare, infatti, la trasfusione comporta un accumulo di ferro negli organi, soprattutto fegato, cuore e ghiandole endocrine, associato a numerose conseguenze cliniche severe: se i livelli di ferro non sono efficacemente controllati, i pazienti vanno incontro a elevata morbilità e mortalità.

Generalmente ogni sacca di sangue usata per la trasfusione contiene circa 250 mg di ferro. Se i pazienti ricevono solo una trasfusione di sangue occasionale non si verifica alcun problema ma, già dopo 20 trasfusioni, i pazienti regolarmente trasfusi sono a rischio di sovraccarico di ferro. Poiché l'uomo non possiede un meccanismo di rimozione del ferro in eccesso, dopo un anno di terapia trasfusionale a ritmo mensile si raggiunge un considerevole accumulo di ferro. Attualmente il 50% dei casi di morte è dovuto ad accumulo di ferro a livello cardiaco.

Per eliminare l'accumulo di ferro e ridurre, quindi, il rischio di tali complicanze, talvolta fatali, il paziente talassemico deve essere sottoposto all'assunzione continua di farmaci, chiamati ferrochelanti.

Tuttavia, anche con una terapia condotta con assiduità, il ferro può accumularsi lo stesso negli organi vitali, con conseguenze talvolta drammatiche. Per valutare il carico di ferro corporeo sono disponibili diversi metodi. Poiché la maggior parte del ferro in eccesso si deposita nel fegato, le tecniche più diffuse misurano i livelli di ferro epatico (denominati in inglese LIC, cioè *Liver Iron Concentration*) e li interpretano come valori accurati della concentrazione in tutto l'organismo.

Le tecnologie più evolute sono la risonanza magnetica per immagini (MRI) e lo SQUID (ovvero *Superconducting Quantum Interference Device*, che sta per dispositivo superconduttore a interferenza quantistica). La quantificazione del ferro cardiaco ed epatico viene effettuata con la MRI tramite un particolare software (T2\*).

Di fatto, oggi non esiste una terapia risolutiva che porti i pazienti affetti da Talassemia *Major* a guarigione: l'unica possibilità è il trapianto di midollo osseo, che ha l'obiettivo di sostituire le cellule staminali portatrici dei geni difettosi per la sintesi della globina con cellule staminali normali. Ma il trapianto non è per tutti: la possibilità di successo si riduce con l'avanzare dell'età del paziente e questa opzione è condizionata dalla esistenza o meno di un donatore compatibile.

La ricerca procede con l'impegno di liberare i pazienti dalla schiavitù delle trasfusioni. Le speranze sono affidate alla terapia genica, che mira a correggere il difetto genetico che causa la Talassemia introducendo, direttamente e in maniera stabile, una copia di gene corretto all'interno del DNA delle cellule del paziente. Uno dei problemi da superare per questa terapia è riuscire a ottenere livelli di produzione elevati e duraturi delle proteine mancanti.

## LA DREPANOCITOSI

La Drepanocitosi, o anemia falciforme, è una malattia ereditaria del sangue causata da un'alterazione genetica a carico di un gene della sub-unità di tipo beta dell'emoglobina.

L'emoglobina, che ha la funzione di catturare l'ossigeno dai polmoni e trasportarlo nei diversi tessuti, è infatti composta da 4 catene proteiche, dette sub-unità, due di tipo alfa e due di tipo beta. L'alterazione di un gene della catena proteica di tipo beta dà origine a molecole di emoglobina S (HbS): S infatti è l'iniziale della parola inglese *sickle*, che significa falce, così come anche il termine greco "*drepanos*" indica il medesimo strumento.

In questi ultimi anni lo studio del DNA ha consentito di individuare le regioni dove è originariamente comparsa l'emoglobina S e quando e come da queste regioni si è propagata. Il gene S è connesso a 5 sequenze diverse (aplotipi) ciascuna di esse caratteristica di una specifica area geografica: Senegal, Benin, Bantù, Cameroon e India. Gli scambi commerciali ed i fenomeni migratori da queste regioni ne hanno favorito la diffusione nel Bacino del Mediterraneo fin dalla preistoria. La sua comparsa è considerata come una difesa della specie verso l'infezione malarica. Il parassita della malaria non riesce a vivere nel globulo rosso contenente HbS, pertanto il portatore di Drepanocitosi supera meglio del soggetto sano l'infezione malarica.

I globuli rossi contenenti le molecole di emoglobina S hanno dunque perduto sia la normale forma a lente biconcava sia la loro flessibilità: il sangue denso di globuli rossi falciformi diventa più denso e rallenta soprattutto nei distretti periferici dell'organismo, causando carenza di ossigeno e un'ulteriore falcizzazione di altri globuli rossi, con conseguente dolore.

Gli organi più colpiti sono quelli dove il flusso di sangue è più lento, ovvero ossa, fegato, rene, milza, polmone o quelli dove c'è più bisogno di ossigeno (muscoli, cervello).

La Drepanocitosi è una malattia complessa ed imprevedibile nelle sue manifestazioni, che possono potenzialmente riguardare tutti gli organi e gli apparati, con gravi conseguenze. Le manifestazioni cliniche più consuete sono l'anemia, le infezioni e il dolore causato dalle crisi vaso-occlusive.

Queste ultime rappresentano un vero e proprio incubo per il malato di Drepanocitosi, dal momento che variano per gravità e per tempo d'intervallo tra una e l'altra, che può andare da qualche settimana a qualche anno. La loro conseguenza immediata è il dolore che, dal punto in cui insorge, tende a diffondersi in tutto il corpo dando spesso la sensazione di fine imminente. Le crisi dolorose possono essere lievi e di breve durata e facilmente dominabili, ma a volte sono violente e possono durare fino a parecchi giorni. Se colpiscono

ripetutamente il medesimo organo, questo può andare incontro a un grave deterioramento. Gli esami ematologici da richiedere per confermare il sospetto diagnostico di drepanocitosi sono pochi e di facile esecuzione.

- L'esame emocromocitometrico, che può, in alcuni casi, permettere di rilevare una diminuzione dei globuli rossi e dell'emoglobina.
- L'elettroforesi o la cromatografia dell'emoglobina, che evidenzia eventuali variazioni di migrazione delle proteine. Questo esame non è specifico, dal momento che esistono tante emoglobine che presentano la stessa velocità dell'HbS. Va ricordato che il quadro emoglobinico del neonato con malattia drepanocitica è caratterizzato dalla presenza di Hb F (60-70%), bassi livelli di HbS ed assenza di HbA, mentre il bambino ed il soggetto adulto con anemia drepanocitica presentano livelli di Hb S superiore al 80%, valori di Hb F variabili e piccole quantità di Hb A2.
- Il test di falcizzazione utilizza la proprietà dell'Hb S di precipitare, gelificando in ambiente povero di ossigeno e va sempre eseguito per fare diagnosi di certezza; si tratta di un esame semplice: si collocano in un tubicino poche gocce di sangue ed una sostanza chimica, capace di sottrarre ossigeno; i globuli rossi che contengono HbS si trasformano in falci.

Per porre diagnosi di portatore sano è necessario eseguire l'elettroforesi dell'emoglobina ed il test di falcizzazione. La positività del test di falcizzazione dimostrerà che l'emoglobina lenta rilevata con l'elettroforesi è Hb S.

Nel caso di portatore sano di Talassemia è necessario eseguire la caratterizzazione molecolare del difetto genetico per poter fornire un valido consiglio genetico, dal momento che esistono mutazioni talassemiche che in combinazione con il gene S danno luogo a forme non gravi, addirittura asintomatiche di talassodrepanocitosi.

Nel caso di diagnosi di malattia drepanocitica o anche di portatore sano le indagini devono essere estese a tutto il nucleo familiare.

## PER UNA CURA UGUALE PER TUTTI. LA STRATEGIA DELLA RETE

Sebbene la Talassemia venga considerata una “malattia rara”, in realtà sia i numeri attuali sia le proiezioni future, specie quelle legate ai fenomeni migratori, ne fanno un problema di dimensioni rilevanti, che oggi è all’attenzione anche dell’Organizzazione Mondiale della Sanità; proprio di recente un editoriale apparso sulla rivista *Blood* individua la Talassemia come problema di salute mondiale.

In questo scenario, sappiamo che in Sicilia si registra un’incidenza particolarmente elevata, sia della Talassemia sia della Drepanocitosi.

Ogni discorso sull’organizzazione dell’assistenza dovrebbe partire dall’assunto che in Sicilia l’epidemiologia di questa malattia presenta sostanziali differenze rispetto alle altre regioni.

Alla luce di questa realtà di fatto sarebbe legittimo richiedere **maggiori finanziamenti all’interno della conferenza Stato-Regioni, così come è stato fatto per gli anziani in Emilia-Romagna**. Vi sono dei precedenti molto chiari che mostrano come si possa accedere a finanziamenti *ad hoc* per far fronte a situazioni sanitarie specifiche per la regione. L’altro aspetto che deve essere messo in luce è che il profilo della Talassemia è cambiato. Non si tratta più di una patologia pediatrica: i nostri pazienti sono giovani adulti. Ormai l’81% dei ragazzi con Talassemia in Sicilia ha più di 16 anni: è quindi una popolazione adulta che comporta problemi differenti nell’approccio terapeutico.

L’assistenza al paziente con Talassemia o emoglobinopatia si sta dunque modificando a causa dell’incremento dell’età media. Questo comporta il passaggio **da un modello imperniato sulla prevenzione della malattia a un modello che ha come obiettivo la prevenzione delle complicanze secondarie**, perché oggi sono le complicanze che determinano essenzialmente la morbilità e la mortalità del paziente: nel successo della prevenzione delle complicanze secondarie la risonanza magnetica svolge un ruolo determinante.

Di riflesso, i Centri di Talassemia non possono essere più considerati Centri Pediatrici e stanno acquisendo, grazie alle mutate esigenze dei loro pazienti, delle competenze specifiche sconosciute anche ad alcuni Centri di Medicina Interna o di Cardiologia.

In questi anni la Regione Sicilia ha compiuto progressi superiori rispetto a quelli di altre regioni, è in grado di erogare un’assistenza tra le migliori in Italia e ha sviluppato anche alcuni settori di ricerca.

Quello che manca è una visione d’insieme, una razionalizzazione che connetta i Centri e consenta di superare le disomogeneità e le incongruenze che oggi registriamo.

## I COMPITI DELLA RETE DEI CENTRI DI TALASSEMIA

### Attività di Prevenzione

1. Incrementare le campagne di informazione ed educazione sanitaria finalizzate ad una maggiore consapevolezza del problema sociale;
2. mantenere gli standard qualitativi e quantitativi per lo screening della Talassemia e della Drepanocitosi.

### Attività di Terapia

1. Assicurare standard di trattamento in accordo ai protocolli dell'OMS;
2. monitorare e prevenire le complicanze d'organo principali causa della maggiore morbilità di questo gruppo di pazienti;
3. assicurare una rete di collaborazioni efficienti al fine del miglioramento della prevenzione delle complicanze e delle terapie necessarie.

### Attività di ricerca

1. Migliorare gli standard terapeutici attraverso studi e protocolli diagnostici e clinici innovativi;
2. sviluppare la ricerca di base.

A dare un'impostazione organica all'attività dei Centri è – o dovrebbe essere – la Rete istituita con il Decreto Assessoriale del 4 novembre 2003.

La Rete dei Centri di Talassemia fa capo al Dipartimento IRS dell'Ufficio Regionale Trasfusionale dell'Assessorato, è composta dai Centri della Regione Sicilia e ha lo scopo di implementare attività di prevenzione, terapia e ricerca. Oggi possiamo dire che questa Rete è ancora una "scatola vuota", soprattutto perché non le sono mai state attribuite risorse. Se valutiamo i risultati della Rete rispetto alle attività di prevenzione, emerge una riduzione del numero dei prelievi per lo screening di Talassemia e una riduzione progressiva del numero di diagnosi prenatali, non giustificata dal calo della natalità.

Le cause possono essere ricondotte anche alle scelte consapevoli delle coppie, dal momento che la prognosi della malattia è cambiata e la coppia può assumere atteggiamenti diversi rispetto al passato.

Tuttavia, si sono anche avuti casi di test errati che hanno portato a nascite non consapevoli di soggetti malati.

Sono state avanzate alcune proposte per affrontare questi problemi, attivare ad esempio una Commissione costituita da esperti che potesse accreditare i laboratori, cercare di evitare che questi "sfuggano" ai Centri di competenza, effettuare corsi di formazione. Siamo riusciti ad attivare un controllo di qualità per i laboratori della Regione Sicilia e questo controllo ha modificato l'accuratezza della diagnosi, ma c'è ancora molto da lavorare.

## LO SPINOSO PROBLEMA DEL DRG 395

Uno dei problemi con i quali ci confrontiamo è quello del DRG 395. Il Decreto Assessoriale 1150/09 prevede che l'80% dei ricoveri relativi al DRG 395, ovvero quelli derivanti dalle anomalie dei globuli rossi in età maggiore di 17 anni, sia trasferito in regime ambulatoriale. La sua applicazione ai talassemici comporta gravi difficoltà assistenziali per la prevalenza di situazioni cliniche complesse che richiedono scelte diagnostico-terapeutiche immediate, effettuabili solo in ambito di ricovero ospedaliero e non di prestazione ambulatoriale. Il decreto applica a livello regionale una direttiva nazionale di alcuni anni fa che si riferiva prevalentemente all'inappropriatezza di alcuni Day Hospital per anemie sideropeniche. Le regioni hanno riscontrato un incremento del numero dei DRG 395 del 10, 15, 20%, al di là di quella che era la soglia prevista per l'incremento.

Verosimilmente l'incremento del numero dei DRG 395 è da attribuire all'uso inappropriato del Day Hospital per i pazienti affetti da anemia da carenza da ferro: la Talassemia non può essere considerata corresponsabile di tale incremento dal momento che i programmi di prevenzione che sorvegliano la natalità non registrano un aumento del 15% di neonati talassemici l'anno e il numero totale delle prestazioni in Day Hospital per i pazienti con Talassemia è costante e si aggira intorno ai 40.000.

A partire da questo dato sarebbe facile controllare la spesa per la Talassemia, prevedendo una variazione entro un determinato tetto legato all'incidenza e alla natalità; infatti, tagliare il DRG 395 ai Centri significa non essere più in grado di controllare la prevenzione delle complicanze secondarie e andare verso un incremento di morbilità e mortalità.

Inoltre, la tariffa di 280 euro del DRG è già sottovalutata, poiché una sacca ha un costo medio di 200 euro e un paziente fa 2-3 sacche che comportano un costo minimo per prestazione in DH che va da 200 a 600 euro.

Infine, alcuni calcoli dimostrano che la trasformazione del DRG in prestazione ambulatoriale comporterebbe un'incremento di circa 3 milioni di euro della spesa annua, considerata la necessità di fare una ricetta per ognuna delle prestazioni che oggi si eseguono in regime di Day Hospital, ovvero la sacca di sangue, le prove crociate, la consulenza trasfusionale, la visita ematologica, con la conseguenza che la ASL di appartenenza, quindi la Regione, dovrebbe pagare ognuna di queste voci e la pagherebbe a costo maggiorato. Sarebbe più logico identificare quale sia il budget necessario sulla base del numero dei pazienti e allocare le giuste risorse, piuttosto che tagliare in maniera trasversale, permettendo così che la qualità dell'assistenza ne possa essere in qualche modo colpita.

## LA RISONANZA CHE NON C'È

L'altro aspetto decisivo ai fini del controllo delle complicanze è la risonanza magnetica per valutare l'accumulo di ferro negli organi. Si tratta di un problema aperto, poiché sappiamo che in Sicilia ancora oggi non si riesce ad eseguire un numero di risonanze adeguato a coprire il fabbisogno diagnostico di tutti i pazienti. Oltre agli aspetti clinici, ciò rappresenta

un problema dal punto di vista economico, poiché, come è stato già rilevato, la Sicilia ogni anno spende 105.600 euro che finiscono nelle casse della Regione Toscana, dove siamo costretti a inviare i nostri pazienti per eseguire le risonanze. Per non parlare dei soldi spesi negli anni per la SQUID, per poi scoprire che, come è stato pubblicato su *Blood*, una delle più autorevoli riviste scientifiche di ematologia, questo tipo di esame sottostima fino al 50% i livelli del ferro.

Il Presidio Ospedaliero "Villa Sofia" di Palermo e il Presidio Ospedaliero "Garibaldi" di Catania hanno due risonanze magnetiche ma non sono in grado di farle funzionare. Infatti, manca il personale che dovrebbe assicurare l'assistenza a queste macchine e l'esecuzione degli esami.

Il paradosso è che la risonanza è stata ideata dal gruppo del Policlinico di Palermo, guidato dalla Dr. Pepe, costretta a "emigrare" a Pisa perché il Policlinico di Palermo non è riuscito a mantenere un contratto con la persona che aveva messo a punto la metodica. Quindi un *know-how* realizzato con il contributo determinante di tecnici di Palermo oggi è a Pisa, attrae pazienti ed è diventato un veicolo di trasferimento di risorse dalla Sicilia alla Regione Toscana. Per implementare questo esame basterebbe stipulare alcuni contratti con tecnici, medici e radiologi, organizzare dei turni e tutto questo costerebbe certamente meno di quanto viene versato alla Regione Toscana.

E, quindi si torna al punto di partenza! **La Rete dei Centri per la Talassemia – ristrutturata, rivista, riorganizzata, rivisitata – può esistere solo se dispone di risorse dedicate.** Senza risorse la Rete non è altro che cartello di nomi e di cognomi in cui ogni Centro si occupa di quello che è in grado di fare rispetto alle proprie capacità, ma senza una visione di insieme e un approccio organico a livello regionale, con le conseguenze che ben conosciamo.

Ovviamente, le risorse sono limitate, occorrerà identificare qual è il nostro reale fabbisogno e individuare degli obiettivi.

Il nostro punto di forza è che i nostri conti sono sotto controllo, il numero dei pazienti in Day Hospital è costante e, quindi, un'assistenza ben organizzata non comporta incrementi di spesa.

La nostra sfida è quella di individuare un obiettivo strategico, qual è la prevenzione delle complicanze secondarie, identificarlo, quantizzarlo, e distribuirlo sul territorio, con la collaborazione delle associazioni e della Lega, e fare per esso una battaglia che sia vincente e che raggiunga la sua finalità: rimettere i Diritti al centro.

# 3. La mappa dei Centri



## I 16 CENTRI CHE HANNO PARTECIPATO AL PROGETTO

CENTRO	pazienti	medici in organico	infermieri in organico	biologi in organico
U.O.S. di Talassemia, P.O. Umberto I, ASP8 SIRACUSA	138	2	4	NO
U.O.S. di Talassemia, P.O. Lentini Città, ASP8 LENTINI	72	1	2	NO
U.O.S. di Microcitemia, Distretto 1, ASP7 RAGUSA	197	2	2	NO
U.O.S. di Talassemia, P.O. San Giovanni di Dio, ASP2 AGRIGENTO	60	1	2	NO
U.O.S. di Talassemia, Distretto Ospedaliero AG2, P.O. Giovanni Paolo II ASP2 Agrigento - SCIACCA	132	1	1	1
U.O.C. Ematologia ed Emoglobinopatie, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina, Benfratelli PALERMO	256	5+1	6	NO
U.O.S. di Talassemia, Pediatria, P.O. Villa Sofia, A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia - V. Cervello" PALERMO	74	3	4	NO
U.O.C. Ematologia II con Talassemia, P.O. V. Cervello, A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia - V. Cervello" PALERMO	300	5	8	7
U.O.S. a valenza dipartimentale di Ematologia con Talassemia, P.O. Sant'Elia, ASP2 CALTANISSETTA	105	3	9	NO
U.O.C. di Immunoematologia con Talassemia, P.O. Vittorio Emanuele, ASP2 Caltanissetta GELA	108	3	2	NO
Divisione Clinicizzata di Ematologia con Talassemia, P.O. Ferrarotto, A.O.U. "Policlinico - Vittorio Emanuele" CATANIA	90	2+1	1	1
U.O.C. di Ematologia con indirizzo Talassemia, P.O. S. Bambino, A.O.U. "Policlinico - V. Emanuele" CATANIA	101	3	5	2+1
U.O.C. di Gastroenterologia Pediatrica e Talassemia, P.O. Gaspare Rodolico, A.O.U. "Policlinico - Vittorio Emanuele" CATANIA	140	4	6	NO
U.O.S. a valenza dipartimentale di Talassemia, P.O. S. Luigi - S. Currò, "A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - S. Currò, Ascoli Tomaselli" CATANIA	195	4	5	1
U.O.C. di Genetica e Immunologia Pediatrica con Talassemia, A.O.U. Policlinico "G. Martino" MESSINA	140	2+1	4	NO
U.O.S. di Microcitemia, P.O. S. Agata di Militello, ASP5 MESSINA	60	2	1	NO

In verde i centri che soddisfano i requisiti di organico sanitario stabiliti dal Decreto Assessoriale n. 810 del 27 maggio 2003 pubblicato in GURZ n. 30 - 4 luglio 2003

tecnici di laboratorio in organico	Struttura	DEDICATA ESCLUSIVAMENTE AL TRATTAMENTO DELLE EMOGLOBINOPATIE
NO	U.O.S aggregata a U.O.C di Pediatria	+
NO	U.O.S. aggregata a U.O.C. di Pediatria	+
NO	U.O.S. aggregata a U.O.C. Immuno-Ematologia e Medicina TrASFusionale	-
NO	U.O.S.	+
NO	U.O.S. aggregata a U.O.C. di Immuno-TrASFusionale	+
NO	U.O.C.	+
NO	U.O.S. aggregata a U.O.C. Pediatria II	+
2	U.O.C.	+
NO	U.O.S. Ematologia-Talassemia	-
NO	U.O.S. aggregata a U.O.C. di Immuno-Ematologia TrASFusionale	+
1	Ambulatorio nell'ambito della Divisione Clinicizzata di Ematologia	-
1	U.O.C. di Ematologia con indirizzo Talassemia	-
NO	Gastroenterologia Pediatrica e Talassemia	-
1	U.O. Dipartimentale di Talassemia	+
NO	Sezione di Microcitemia aggregata all'U.O.C. di Genetica e Immunoematologia Pediatrica	-
NO	U.O.S. Centro di Microcitemia	+



provincia di

# SIRACUSA

- Centro di Talassemia, U.O.S. P.O. Umberto I, ASP8 - **SIRACUSA**
- Centro di Talassemia, U.O.S. P.O. Lentini Città, ASP8 - **LENTINI**





## Centro di Talassemia, U.O.S. P.O. "Umberto I", ASP8, Siracusa

Responsabile: Dott.ssa Saveria Campisi

### ASSISTENZA GLOBALE PER IL PAZIENTE EMOGLOBINOPATICO

#### PROBLEMI

- Diminuzione dei posti letto in DH
- Assenza di posti letto in degenza ordinaria
- Mancanza di autonomia organizzativa e funzionale
- Carezza di un biologo in organico per l'attività di screening sui portatori sani

#### PUNTI DI FORZA

- Assistenza globale del paziente emoglobinopatico
- Supporto psico-sociale a pazienti e familiari
- Follow-up laboratoristico per la gestione delle emergenze

#### IL CENTRO

Il Centro opera all'interno della Struttura Ospedaliera Complessa di Pediatria, in regime di Day Hospital, con 4 posti letto cinque giorni alla settimana; si avvale dell'operato di 2 Dirigenti Medici, di cui un Responsabile, e 4 Infermieri Professionali.

Fulcro delle attività del Centro è l'assistenza globale offerta al paziente emoglobinopatico che prevede, insieme alla terapia trasfusionale e chelante, il follow-up clinico per tutti, il follow-up auxologico nei pazienti al di sotto dei 18 anni e quello laboratoristico per la gestione di situazioni di emergenza da reazioni trasfusionali e/o da scompensi di tipo cardiaco o epatico.

Aspetto qualificante delle attività del Centro è il supporto psicosociale offerto ai pazienti, che assorbe circa il 20% del lavoro degli operatori.

È attivo inoltre un Ambulatorio di Consulenza Genetica, che effettua in media tre consulenze a settimana.

#### LE ATTIVITÀ

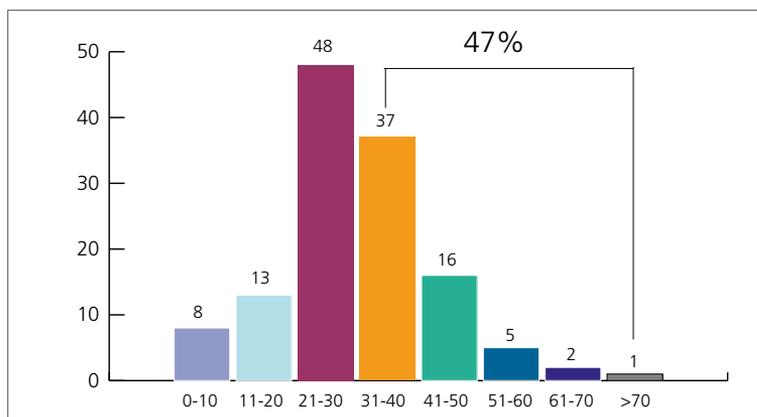
Nel quadriennio 2006-2009 il Centro ha seguito 130 pazienti con emoglobinopatia: di questi il 75% trasfonde regolarmente. I pazienti con Talassemia *Major* sono 80 e 30 quelli con Talassemia intermedia, dei quali la metà trasfonde routinariamente.

Il 55% dei pazienti ha superato i 30 anni e circa la metà ha un'età compresa tra i 20 e i 30 anni. La relativa anzianità dei pazienti implica la necessità di far fronte all'insorgenza di più patologie, *in primis* l'osteoporosi, ma anche le epatopatie croniche, che sono al secondo posto e rappresentano una triste eredità delle trasfusioni non controllate eseguite prima del 1992.

PAZIENTI ASSISTITI NEL PERIODO 2006-2009  
SUDDIVISI PER PATOLOGIA: 130

Talassemici Major	80
Talassemici Intermedi politrasfusi	15
Anemia di Blackfan Diamond	2
Talassemici Intermedi	15
Talassodrepanocitici	10
Drepanocitici	2
Trapiantati	6

PAZIENTI ASSISTITI NEL PERIODO 2006-2009  
SUDDIVISI PER FASCE D'ETÀ



DATI ATTIVITÀ NEL 2009

Posti letto	4
Accessi	2.864
Turn Over <b>96%</b> - Indice di Rotazione <b>1,8</b>	

Altra complicanza patologica rilevante è l'insufficienza gonadica, seguita in termini di incidenza dalla cardiopatia.

## Diagnosi

Il Centro esegue annualmente controlli oculistici e otorino per individuare eventuali problemi da chelanti, controlli cardiologici ed ecografie. Inoltre, vengono eseguite radiografie dello scheletro per accertare eventuali alterazioni della curvatura del rachide e verificare l'età ossea, doppler arterioso e venoso per prevenire l'emergenza di trombosi e la tac spirale, utilizzata anche per individuare focolai di eritropoiesi extramidollare nei soggetti con Talassemia intermedia.

Il Centro provvede anche a: biopsie epatiche, per pazienti che devono iniziare il trattamento con terapia antivirale per l'epatite C; esofago-gastro-duodenoscopia per soggetti con cirrosi epatica, al fine di individuare le radici esofagee; inoltre vengono eseguite scintigrafie, in caso di un'embolia polmonare, spirometrie per controllare le alterazioni polmonari nei soggetti talassodrepanocitici e drepanocitici. Il Centro infine si avvale di una MOC, della risonanza magnetica e della SQUID per individuare i depositi marziali nei pazienti con squilibrio a livello epatico e cardiaco.

La presenza di un Ambulatorio di Consulenza Genetica consente infine di eseguire tre consulenze a settimana.

## Terapia

Nel 2009 sono state utilizzate 3.564 unità di sangue per le trasfusioni, cui si affianca il trattamento delle emosiderosi secondarie, a base di deferoxamina, deferiprone e deferasirox – utilizzati in combinazione, in associazione e in terapia sequenziale – e, di

conseguenza, il monitoraggio degli eventuali effetti collaterali, della compliance alla terapia e della sua efficacia.

Oltre a tale protocollo, in corso da diversi anni, sono attivi due ulteriori protocolli: uno relativo all'utilizzo dell'ormone della crescita nei soggetti adulti con Talassemia *Major* che ne sono deficitari; il secondo finalizzato al trattamento dell'epatite cronica HCV-correlata sulla base della combinazione con la terapia antivirale.

Il Centro si occupa anche della prescrizione, del dosaggio e della modifica degli anticoagulanti nelle complicanze cardiache, dei bifosfonati nel caso d'insorgenza di osteoporosi e dell'utilizzo di idrossiurea nel trattamento della Drepanocitosi e della Talassodrepanocitosi.

Esegue anche il monitoraggio degli effetti collaterali a livello polmonare, epatico e sul metabolismo glucidico, delegando a specialisti *ad hoc* l'eventuale terapia di contrasto.

## Ricerca e Sperimentazione

Dal 2006 il Centro ha partecipato a 2 protocolli di sperimentazione clinica in fase III per quanto riguarda i ferrochelanti orali. È impegnato inoltre in un progetto promosso dal Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche di Pavia e coordinato dal professor Maggio, che ha come oggetto la verifica, tramite questionario somministrato nell'arco di 2 anni, del miglioramento della qualità della vita in relazione all'introduzione dei nuovi chelanti orali; partecipa a uno studio nazionale per l'individuazione delle complicanze neurovisive nei soggetti drepanocitici o talassodrepanocitici; è inserito in progetti di scala nazionale tra i quali il progetto MIOT, finalizzato a individuare,

tramite una cardiorisonanza eseguita per 5 volte ogni 15 mesi, sia i depositi marziali a livello cardiaco sia l'eventuale presenza di fibrosi cardiaca.

## LE CRITICITÀ

Il Centro è stato oggetto di una riduzione da 6 a 4 posti letto in regime di Day Hospital, ma deve continuare a farsi carico dei circa 900 accessi dei 2 posti letto eliminati. Tale contrazione aggrava una situazione già difficile per via dell'assenza di posti di degenza ordinaria.

Altro elemento di criticità va individuato nella mancanza di autonomia organizzativa e funzionale e nella carenza di personale, nello specifico un medico e un biologo. Considerato che la percentuale di portatori sani tra i ragazzi al 3° anno delle scuole superiori nella provincia di Siracusa è dell'8%, superiore dunque di 2 punti percentuale a quella della popolazione siciliana, sarebbe di cruciale importanza dal punto di vista della prevenzione se il Centro potesse eseguire lo screening sui portatori sani con l'apparecchio per HPLC in sua dotazione, inattivo per mancanza di un biologo in organico.

Va infine rilevato che, per ciò che attiene al regime delle entrate, negli ultimi anni il Centro ha visto decurtata, nella misura del 60-70%, la remunerazione dei soggetti al di sopra dei 17 anni affetti da anomalie del globulo rosso, prevista con DRG 395.

## Centro di Talassemia, U.O.S. P.O. Lentini Città, ASP8, Lentini

*Responsabile:* Dott.ssa Valeria Francesca Commendatore

### QUALITÀ DEGLI EMODERIVATI, SUPPORTO, PREVENZIONE: LE ARMI CONTRO LA TALASSEMIA A LENTINI

#### PROBLEMI

- Carenza di personale dedicato
- Mancata trasformazione in struttura dipartimentale autonoma
- Espletamento delle pratiche burocratiche a carico esclusivo del responsabile

#### PUNTI DI FORZA

- Qualità degli emoderivati
- Supporto psico-sociale e tutela della privacy
- Intensa attività di prevenzione
- Spazi confortevoli per la permanenza durante le trasfusioni

#### IL CENTRO

Istituito nel 1992, il Centro di Lentini segue 72 pazienti, prevalentemente affetti da Talassemia *Major*, di cui, dal 2006, 10 dislocati all'Ospedale Moscatello.

È operativo 5 giorni a settimana, nel 2009 ha effettuato circa 500 ricoveri e utilizzato 1.000 sacche di sangue, più circa 600 per i pazienti di Augusta.

Aspetto primario della sua attività è il follow-up clinico di tutti i pazienti, eseguito con un approccio particolarmente sensibile alle necessità di supporto psicosociale avvertite dai pazienti talassemici.

A tal fine si è provveduto a dotare i locali del Centro di un arredamento che risultasse confortevole per i pazienti e di entrate e servizi autonomi che ne preservassero la privacy.

#### LE ATTIVITÀ

##### Prevenzione

La struttura può essere considerata un Centro di riferimento medico-scientifico per quanto riguarda le campagne di prevenzione.

Dal 2004 è impegnato in una campagna informativa rivolta a tutte le scuole medie di primo e secondo livello dove vengono organizzate conferenze insieme ai responsabili alla salute degli istituti.

Nel corso degli incontri con gli studenti sono proiettati film e distribuiti opuscoli informativi al fine di effettuare uno screening della popolazione giovanile e scolastica, vista la grande incidenza di portatori sani della malattia nel territorio siracusano.

## Ricerca e Sperimentazione

Il Centro ha partecipato sia al trial coordinato dal professor Aurelio Maggio sull'uso sequenziale di deferiprone e deferoxamina, da cui poi è scaturito il protocollo normalmente utilizzato, sia a quello del professor Schilirò sull'uso di idrossiurea.

Tuttora partecipa al progetto MIOT, che ha l'obiettivo di produrre una procedura standardizzata di risonanza magnetica e cardiaca in T2\* per controllare le complicanze derivanti dai depositi marziali a livello cardiaco; al trial sull'utilizzo di ribavirina e interferone; ai progetti per la costituzione di un nuovo protocollo per la rielaborazione del database *Computhal* e, infine, al progetto finalizzato alla creazione di un Registro per la nuova mappatura di tutta la popolazione di talassemici in Italia. È inoltre attivo un Centro di Consulenza Genetica.

## LE CRITICITÀ

Il Centro lamenta una serie di problemi: *in primis*, la carenza strutturale d'organico, che si trascina da 14 anni e non ha ancora trovato soluzione.

Il Centro di Lentini è entrato a far parte della Rete Regionale nel 2004, solo dopo che una sentenza del TAR ha risolto il conflitto legale che era sorto. Solo nel 2005, a 13 anni dalla sua nascita, l'Azienda Ospedaliera ha istituito l'Unità Operativa Semplice aggregata a Pediatria, dotandola teoricamente di 2 medici, che però non sono mai arrivati, lasciando all'unica Responsabile medico la cura dei pazienti, che nel frattempo erano cresciuti di numero, passando da 9 a circa 60.

A tutt'oggi, il Centro di Talassemia di Lentini non ha avuto la possibilità di trasformarsi da Unità Operativa Semplice in Struttura Dipartimentale Autonoma, come era stato auspicato nel 2008, più consona a soddisfare le complesse problematiche dei numerosi pazienti talassemici che ad essa fanno riferimento.

Altro problema è costituito dall'espletamento delle complesse pratiche burocratiche, che costringono all'elaborazione trimestrale, invece che annuale, dei piani terapeutici, con un evidente e controproducente dispendio di tempo e sforzi.

## DATI ATTIVITÀ

Pazienti (dal 1992)	72
Pazienti Ospedale Civile di Lentini	60
Pazienti Ospedale Moscatello	10
Ricoveri (nel 2009)	500
Sacche di sangue (nel 2009)	1.600

provincia di  
**RAGUSA**

- Centro di Talassemia, U.O.S. di Microcitemia, Distretto 1, ASP7 - RAGUSA





## Centro di Talassemia, U.O.S. di Microcitemia, Distretto 1, ASP7, Ragusa

Struttura Complessa d'Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

*Responsabile:* Dott. Carmelo Fidone

### STRATEGIE TERAPEUTICHE PERSONALIZZATE ED ECCELLENZA TECNOLOGICA PER RIDURRE IL DISAGIO DEI MALATI

#### PROBLEMI

- Carenza di personale
- Mancanza di strumenti informatici adeguati
- Carenza di disponibilità di posti dedicati per i ricoveri

#### PUNTI DI FORZA

- Standard elevati nell'approvvigionamento e nella selezione del sangue per le trasfusioni
- Applicazione di terapie personalizzate
- Utilizzo del *Securblood*
- Opzione terapeutica dello scambio eritrocitario

#### IL CENTRO

Il Centro di Talassemia di Ragusa opera all'interno dell'Unità Operativa Semplice associata alla Struttura Complessa di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (S.I.M.T.) del 1° Distretto della ASP7. Dal 1997 a tale struttura si è affiancato anche un Centro per il Trapianto del Midollo.

Il Centro lavora in stretta collaborazione con il Centro AVIS di Ragusa, istituito nel 1978 e recentemente certificato, al quale afferiscono i centri di Chiaramonte, Monterosso, Chiarasara e Santa Croce: l'AVIS ragusana conta su 15.000 donatori stabili e nel 2009 ha distribuito 14.832 sacche di donazione.

Proprio l'attività trasfusionale rappresenta uno dei punti di forza del Centro di Ragusa, in termini quantitativi e qualitativi: la

sinergia con l'AVIS assicura standard elevati nell'approvvigionamento di sangue e permette quindi di garantire livelli ottimali nelle trasfusioni.

Nella graduatoria stilata dal D.A.S.O.E. (Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico) il Centro risulta al sesto posto.

A Ragusa sono seguiti 197 pazienti affetti da Talassemia, l'8% della popolazione talassemica siciliana, dei quali 72 con patologia allo stadio *major*, 26 intermedi e un rarissimo caso di emoglobinopatia Guantanamo – sono solo 4 i casi al mondo – dalla quale è affetta una famiglia brasiliana residente a Ragusa.

Il Centro segue i pazienti in regime di Day Hospital, raggiungendo i 3.600 ricoveri l'anno ed è punto di riferimento anche per

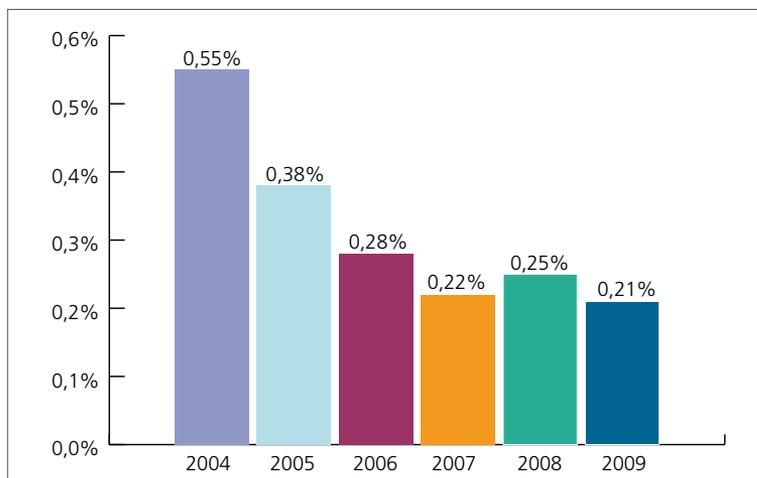
### PAZIENTI ASSISTITI SUDDIVISI PER PATOLOGIA: 197

Talassemici Major	<b>72</b> (42 uomini, 30 donne)
Talassemici Intermedi	<b>26</b> (9 uomini, 17 donne)
Altri	<b>3</b> (Guantanamo, Lepore, Blackfan Diamond)
Drepanocitici	<b>21</b> (10 uomini 11 donne)
Talassodrepanocitici	<b>58</b> (38 uomini, 20 donne)
Altri	<b>2</b> (S/C, Th/C)
Trapiantati	<b>15</b>

### ATTIVITÀ DI PREVENZIONE: CONSULENZA ALLE COPPIE

ANNO	HPLC	COPPIE	RISCHIO
<b>2006</b>	964	30	6
<b>2007</b>	1.077	23	3
<b>2008</b>	988	25	7
<b>2009</b>	1.061	23	5

### REAZIONI AVVERSE ALLA TRASFUSIONE 2004/2009: 72 su 23.331 unità trasfuse



malati provenienti da altre province, grazie alla disponibilità costante di sangue da trasfondere.

## LE ATTIVITÀ

### Prevenzione

Particolare attenzione è posta all'informazione sulle patologie emoglobiniche alle coppie intenzionate alla procreazione: dal 2006 al 2009 sono state 101 le coppie che si sono rivolte al Centro, su indicazione dei ginecologi, soprattutto in presenza di esami di dubbia interpretazione. Di queste, 21 sono risultate a rischio.

Presso il Centro sono state seguite tre donne talassemiche in gravidanza.

### Terapia

Grazie alla grande buona disponibilità di sangue, nella terapia trasfusionale può essere selezionato quello con genotipo identico al paziente; a Ragusa, a differenza di altri Centri Regionali, viene inoltre offerta al malato l'opzione terapeutica dello scambio eritrocitario.

Al fine di diradare il più possibile le visite al Centro da parte dei talassemici, contribuendo al miglioramento della qualità della loro vita, sono usate sacche pre-storage che, per via del filtraggio diretto prima dello stoccaggio in frigorifero, posseggono un tasso di emoglobina maggiore e consentono di allungare l'intervento trasfusionale; ciò vale in special modo per i pazienti cardiopatici, che sono messi nelle condizioni di trasfondere ogni 14 giorni, quando invece normalmente le trasfusioni devono essere eseguite ogni 10-11 giorni.

Dal punto di vista della sicurezza, per evitare errori nella trasfusione, il Centro

ragusano si avvale del *Securblood*, che consente di identificare i quattro codici a barre della sacca da trasfondere e, attraverso le impronte digitali, l'operatore, il paziente ed il medico responsabile della trasfusione. L'apparato effettua inoltre anche la registrazione delle eventuali reazioni trasfusionali. Una procedura d'eccezione, dal momento che non esiste ancora in Italia un protocollo unificato per la registrazione delle trasfusioni.

Dal 2004 al 2009 per mezzo di tale registrazione sono stati identificati 72 tipi di reazioni e l'emergenza di reazioni importanti è diminuita dallo 0,55 allo 0,21%, una percentuale decisamente minore rispetto, ad esempio, a quella francese, che invece è del 2,99%. La registrazione e l'identificazione delle reazioni consente inoltre di applicare terapie personalizzate.

Come ulteriore strumento per la riduzione delle reazioni trasfusionali, il Centro utilizza anche il dispositivo AKT 315, che esegue un lavaggio accurato delle sacche per eliminare le tracce di plasma.

Onde evitare reazioni cardiache causate dalla temperatura fredda del plasma, la sacca è portata a temperatura ideale per mezzo di un riscaldatore, donato dall'Associazione pro-talassemici e dall'AIL.

Ogni anno i pazienti vengono sottoposti a un controllo cardiologico (elettrocardiogramma ed ecocardiografia) presso il Centro.

Per quanto riguarda le eventuali complicanze epatiche delle trasfusioni, soprattutto l'epatite C, i pazienti possono appoggiarsi ad altre strutture all'interno della provincia.

## Ricerca e Sperimentazione

Il Centro ha partecipato ai protocolli per i nuovi chelanti orali, che molto hanno contribuito alla diminuzione del valore della ferritinemia per i pazienti trasfusi.

## LE CRITICITÀ

L'inserimento dell'Unità semplice di Microcitemia e Talassemia nell'ambito delle attività della Struttura Operativa Complessa e la sua piena operatività hanno presentato una serie di problemi, derivanti *in primis* dalla carenza di personale.

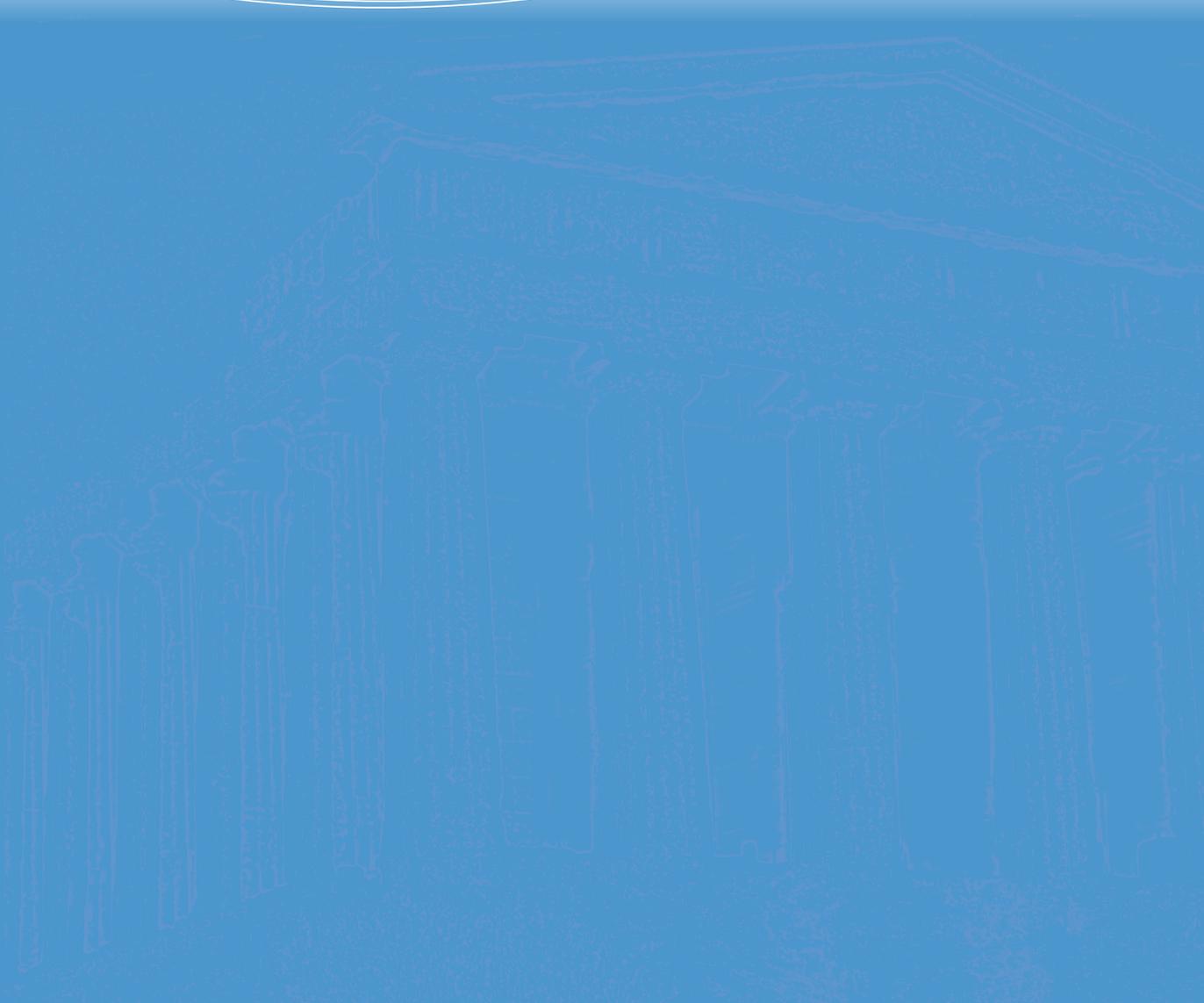
L'organico dell'Unità semplice di Ragusa è infatti costituito da 2 Medici, 2 Infermieri e un Assistente Sociale. La carenza di personale ha ovviamente delle ripercussioni, imponendo una sensibile riduzione delle attività di prevenzione e informazione sul territorio, dal momento che tutto il personale è impegnato nelle attività di diagnosi, terapia e ricerca.

Emerge con particolare gravità il problema dei ricoveri, specie quelli legati a problemi cardiologici o a crisi drepanocitiche, che nel 90% dei casi non possono essere effettuati all'interno dell'Azienda ospedaliera di afferenza, con penalizzazione dell'efficacia terapeutica e della qualità della vita dei pazienti, costretti a recarsi in altre città.

provincia di

# AGRIGENTO

- Centro di Talassemia, U.O.S. di Talassemia, P.O. San Giovanni di Dio, ASP2  
AGRIGENTO
- Centro di Talassemia, U.O.S. Distretto Ospedaliero AG2  
P.O. Giovanni Paolo II, ASP Agrigento - SCIACCA





## Centro di Talassemia, U.O.S. di Talassemia, P.O. San Giovanni di Dio, ASP2, Agrigento

*Responsabile:* Dott.ssa Concetta Argento

### L'IMPORTANZA DI UNA FATTIVA ALLEANZA MEDICO-PAZIENTE

#### PROBLEMI

- Carenza di personale
- Mancanza di un laboratorio specialistico
- Rigidità negli orari d'ingresso per i pazienti trasfusi
- Carenza di dialogo interdisciplinare
- Insufficienza dell'approccio multidisciplinare alla terapia

#### PUNTI DI FORZA

- Esperienza consolidata
- Attenzione psicologica alle necessità del paziente
- Visite specialistiche all'interno dell'Ospedale

#### IL CENTRO

Il Centro di Talassemia presso l'Ospedale "San Giovanni di Dio", è stato istituito nel 1995; 60 i pazienti emoglobinopatici, dei quali 7 talassodrepanocitici o drepanocitici, assistiti da un Medico Responsabile, due Infermieri Professionali e un Operatore Tecnico.

#### LE ATTIVITÀ

Nell'arco dei suoi 15 anni di attività il Centro è cresciuto e si è consolidato, ma non dispone ancora di un assetto organizzativo che consenta un'assistenza specifica e dedicata per i pazienti talassemici. In particolare, questo problema si riflette nella difficoltà di dover ricorrere a un laboratorio centralizzato e non specialistico

o a organizzare una rete di competenze multidisciplinari per la gestione delle complicanze.

Le visite specialistiche vengono eseguite nello stesso ospedale e spesso sono introdotte da colloqui con il responsabile del Centro, al fine di mettere i pazienti a proprio agio e ottimizzare l'impiego del tempo. Il Centro non dispone di un separatore cellulare: l'eritrocitoafèresi viene eseguita manualmente e, quando si rende necessario l'uso del separatore cellulare, i pazienti devono essere indirizzati al Centro di Palermo.

#### Ricerca e Sperimentazione

Il Centro ha partecipato ad una serie di studi randomizzati, al protocollo di studio multicentrico per la diagnosi e tratta-

mento del deficit di GH nel soggetto talassemico adulto e al progetto MIOT per quanto riguarda la risonanza magnetica.

## LE CRITICITÀ

Un aspetto critico di particolare rilevanza è la carenza di personale in organico, che possa rimanere in pianta stabile al Centro, sollevando il responsabile dalla necessità di seguire tutti gli aspetti clinici e al contempo occuparsi degli aspetti burocratici.

Pesa l'assenza di un amministrativo che possa curare gli aspetti informatici, nonché di uno psicologo che possa valutare l'impatto degli interventi dal punto di vista della qualità della vita e delle ripercussioni esistenziali.

Anche la mancanza di un laboratorio in grado di eseguire analisi specialistiche, specialmente i primi esami che riguardano l'emoglobina, si configura come un determinante nel miglioramento dell'efficacia diagnostica e terapeutica.

Sarebbe inoltre auspicabile una più ampia disponibilità del Reparto di Medicina Trasfusionale ad agevolare gli orari d'ingresso dei pazienti che devono essere sottoposti all'emotrasfusione.

Da implementare infine, l'approccio interdisciplinare alla terapia, ovvero un dialogo aperto con gli altri specialisti della struttura ospedaliera, in special modo il cardiologo, per quanto riguarda le complicanze legate alla siderosi, l'endocrinologo per quanto riguarda sia la funzione riproduttiva sia la fase della crescita ma anche il diabetologo, l'andrologo, l'epatologo.

## SERVIZIO DI Talassemia

Pazienti assistiti	60
Medici	1
Infermieri professionali	2
Operatori tecnici	1

## ATTIVITÀ SVOLTE

Il servizio di Talassemia opera su base ambulatoriale ed in regime di Day Hospital
Terapia trasfusionale, con emazie lavate e filtrate
Eritrocitoferesi manuale
Visita medica
Esami clinici e di laboratorio
Discussione clinica della cartella
Colloqui individuali con i pazienti

## **Centro di Talassemia, U.O.S. Distretto Ospedaliero AG2, P.O. Giovanni Paolo II, ASP2 Agrigento, Sciacca**

*Responsabile:* Dott.ssa Calogera Gerardi

### **ATTENZIONE COSTANTE ALLE COMPLICANZE SECONDARIE D'ORGANO**

#### **PROBLEMI**

- Mancanza di autonomia organizzativa e funzionale
- Necessità di implementazione dello staff medico e infermieristico
- Mancanza di posti di degenza dedicati
- Spazi, arredi e attrezzature informatiche insufficienti e non adeguate
- Mancanza di un laboratorio specializzato di secondo livello

#### **PUNTI DI FORZA**

- Capillare attività di prevenzione sul territorio
- Attenzione alla prevenzione delle complicanze
- Attiva partecipazione a numerosi progetti di ricerca

#### **IL CENTRO**

È stato istituito come Unità Operativa Semplice nel gennaio 2005, in osservanza del Decreto Assessoriale del 2003 istitutivo della Rete Regionale per la prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia della Talassemia, della Drepanocitosi e delle emoglobinopatie in generale.

È aggregato al Servizio Immunotrasfusionale e ha a disposizione 10 posti letto, fino a oggi, in regime di Day Hospital, condivisi con l'Unità Semplice di Ematologia.

Il personale assegnato in pianta organica è costituito da un Dirigente Medico responsabile, un Infermiere Professionale e un Dirigente Biologo, quest'ultimo condiviso però

con il servizio immunostrafusionale. L'assistenza è effettuata in regime di Day Hospital cinque giorni alla settimana, in media dalle ore 8 alle 15,30. L'Unità Operativa di Sciacca assiste una media di 131 pazienti, con un range di età tra 2 e 60 anni; il 69% dei suoi pazienti è trasfuso regolarmente.

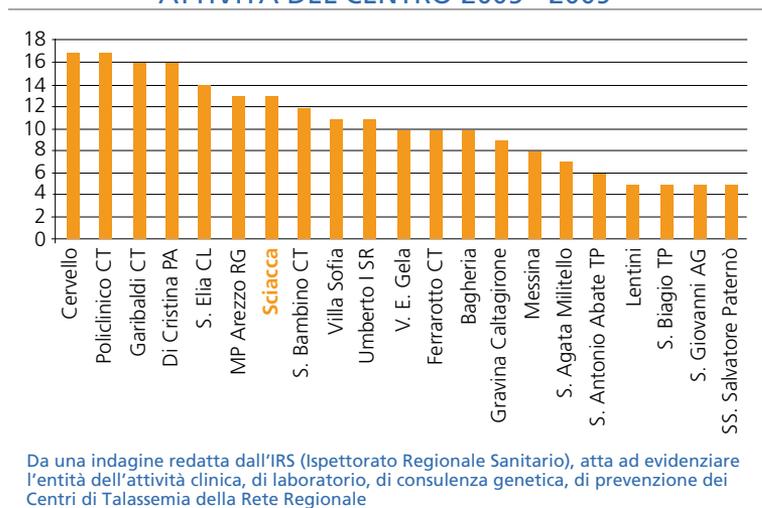
#### **LE ATTIVITÀ**

La filosofia che ispira le attività del Centro di Sciacca è "curarsi bene per essere pronti alla guarigione". Quindi la prevenzione delle complicanze d'organo rappresenta l'obiettivo terapeutico principale, raggiunto da ben 40 pazienti che a tutt'oggi non presentano alcuna complicanza secondaria.

**PAZIENTI ASSISTITI NEL PERIODO 2005-2009  
SUDDIVISI PER PATOLOGIA (età 2-70 anni): 132**

Talassemici Major	79
Talassemici Intermedi	32
Talassodrepanocitici	10
Drepanocitici	1
Ellissocitosi	1
Anemia di Blackfan Diamond	1
Anemia emolitica criptogenetica	1
Sferocitosi	4
Trapiantati	3

**ATTIVITÀ DEL CENTRO 2005 - 2009**



**ORGANIZZAZIONE U.O.S. SCIACCA**

<b>STRUTTURA DEL CENTRO</b>	Unità Operativa Semplice aggregata al Servizio Immunotrasfusionale
<b>RISORSE ASSEGNATE</b>	10 posti letto in regime di DH condivisi con l'U.O.S. di Ematologia
<b>PERSONALE ASSEGNATO IN PIANTA ORGANICA</b>	1 Dirigente Medico con mansione di Responsabile 1 Infermiere Professionale 1 Dirigente Biologo condiviso con il Servizio immunotrasfusionale

## Prevenzione

Il Centro svolge inoltre attività d'informazione e di educazione sanitaria nelle scuole secondarie di primo e secondo grado del distretto locale ed effettua indagini di screening delle emoglobinopatie nelle coppie prematrimoniali.

Svolge inoltre consulenza di primo livello per le coppie a rischio nella maggior parte dei comuni limitrofi della provincia di Agrigento e di Trapani.

Sono eseguite in media 1.300 indagini di screening per emoglobinopatie l'anno.

## Ricerca e Sperimentazione

Negli ultimi cinque anni sono stati realizzati sei progetti di ricerca, finanziati dall'Assessorato Regionale alla Sanità, inerenti ai problemi causati dalle più frequenti complicanze secondarie della Talassemia, ovvero l'osteoporosi, l'epatopatia cronica HCV-correlata, l'ipogonadismo, l'ipopituitarismo, la ridotta tolleranza glucidica, ma anche le problematiche del vissuto cronico della malattia. Altri due studi multicentrici internazionali hanno avuto come oggetto i nuovi chelanti orali.

Il Centro si avvale di un laboratorio con possibilità diagnostiche di primo livello, condiviso e integrato con il servizio immunotrasfusionale.

Segue il protocollo MIOT, il protocollo idrossiurea per i drepanocitici e i talassemici intermedi, e sta attualmente lavorando a uno studio sulla qualità e la soddisfazione dei pazienti affetti da emoglobinopatia e a uno studio sul deficit del GH nel talassemico adulto.

Il Centro di Sciacca è risultato al quarto posto tra i Centri regionali nell'ambito di un'indagine redatta dall'Ispettorato Regio-

nale Sanitario finalizzata a misurare l'attività clinica, di laboratorio, di consulenza genetica, di prevenzione.

## LE CRITICITÀ

Come altri Centri, anche quello di Sciacca risente della difficoltà di assicurare un'assistenza dedicata ai pazienti, dal momento che essa presuppone l'autonomia organizzativa e funzionale, nonché l'implementazione di uno staff medico e infermieristico dedicato e adeguato all'utenza, con due Dirigenti Medici, un Dirigente Biologo e due Infermieri Professionali.

Oggi i posti letto in Day Hospital sono condivisi con l'Unità Semplice di Ematologia, situazione che comporta una difficile convivenza tra i pazienti ematologici, spesso anziani, e i ragazzi emoglobinopatici.

Altra carenza è quella relativa a posti di degenza dedicati per le emergenze/urgenze dei pazienti emoglobinopatici. A questo si aggiunge l'assenza di un'équipe multidisciplinare e l'impossibilità di eseguire in sede la MOC e la Risonanza Magnetica con metodica T2\*.

Un aspetto problematico riguarda gli spazi, il cui arredo non è sufficiente e adeguato al numero degli utenti, così come le attrezzature informatiche e l'analizzatore automatico per parametri emocromocitometrici specifici per le emoglobinopatie.



provincia di

# PALERMO

- Centro di Talassemia, U.O.C. Ematologia ed Emoglobinopatie, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina, Benfratelli - **PALERMO**
- Centro di Talassemia, U.O.S. Pediatria P.O. Villa Sofia, A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia - V. Cervello" - **PALERMO**
- Centro di Talassemia, U.O.C. Ematologia II con Talassemia, P.O. V. Cervello, A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia - V. Cervello" - **PALERMO**





## Centro di Talassemia, U.O.C. Ematologia ed Emoglobinopatie, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina, Benfratelli, Palermo

*Responsabile:* Marcello Capra

### UN PRESIDIO "PEDIATRICO", CON PAZIENTI ORMAI ADULTI

#### PROBLEMI

- Carenza di spazio e insufficienza d'organico
- Insufficienza ciclica del sangue da trasfondere
- Mancanza di un laboratorio specialistico

#### PUNTI DI FORZA

- Intensa attività di prevenzione
- Rilevanza dell'attività interdisciplinare
- Efficace informatizzazione dei dati
- Partecipazione a progetti di ricerca internazionale

#### IL CENTRO

Il Centro nasce nel 1964 per volontà dell'Associazione Nazionale per la Lotta contro le Microcitemie di Roma e opera da 30 anni all'interno dell'Ospedale Pediatrico di Palermo. Nel 1995 viene istituita l'Unità Operativa Complessa e definito il suo organico, composto da 4 Medici, di cui un Responsabile, 6 Infermieri e un Borista regionale.

Attualmente l'Unità si giova dell'operato di un altro medico, che però fa parte dell'organico di altra Unità Operativa.

Il reparto di Day Hospital ha a disposizione 12 posti letto. Nel 2009 ha registrato un accesso complessivo di 4.849 pazienti, con una media di 18 accessi ogni giorno, a fronte dei 650 registrati nel 2002.

#### ATTIVITÀ

##### Prevenzione

L'Unità Operativa Complessa ha in carico 256 pazienti con una prevalenza d'età dai 20 ai 39 anni. Svolge un'attività ambulatoriale importante sul fronte della prevenzione, seppur in una situazione strutturalmente carente, grazie al Fibroscan, una strumentazione che consente di individuare in modo non invasivo l'insorgenza di fibrosi epatica e che dal 2008 è oggetto di uno specifico studio di controllo.

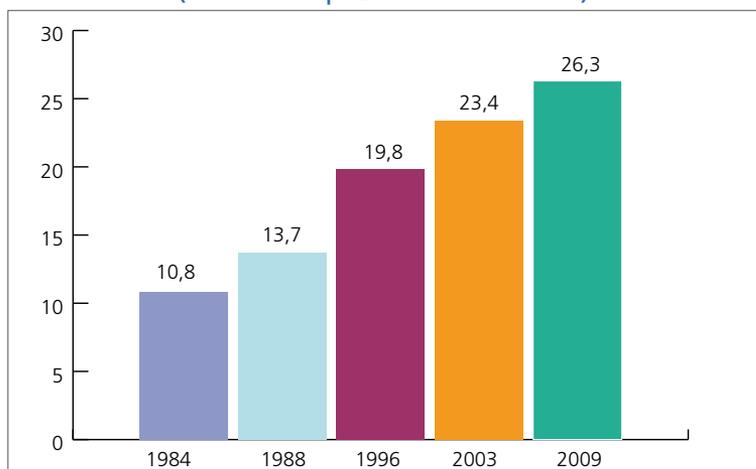
Nell'U.O.C. è anche attivo un Ambulatorio Anemie e Metabolismo del ferro, ematologico e pediatrico.

Partecipa alla rete MIOT, che consente ai

**PAZIENTI ASSISTITI NEL PERIODO 2005-2009  
SUDDIVISI PER PATOLOGIA: 256**

Talassemici <i>Major</i>	<b>154</b> (60,2%)
Talassemici Intermedi gravi	<b>14</b> (5,4%)
Talassemici Intermedi	<b>10</b> (3,9%)
Talassodrepanocitici	<b>15</b> (5,8%)
Drepanocitici omozigoti	<b>7</b> (2,8%)
Sferocitosi	<b>24</b> (9,3%)
Progresso HSCT	<b>11</b> (4,3%)
Altre diagnosi	<b>21</b> (8,3%)

**U.O.C. EMATOLOGIA - EMOGLOBINOPATIE  
(età media pazienti talassemici)**



**ORGANIGRAMMA ATTUALE DEL CENTRO**

Medici	<b>4 + 1</b> (in organico altra U.O.) + <b>1</b> (borsista regionale)
Infermieri	<b>6</b>
Posti letto DH	<b>12</b> (prima della riforma)
Num. ricoveri DH anno 2009	<b>650</b>
Num. accessi DH anno 2009	<b>4.849</b>
Num. accessi giornalieri	<b>18</b>
Équipe multidisciplinare	<b>da formalizzare</b>

pazienti di accedere alla cardiorensonanza per valutare nei dettagli l'accumulo di ferro nel cuore e l'eventuale insorgenza della fibrosi miocardica.

Fornisce, inoltre, consulenze sia per altre U.O. interne all'Azienda, sia per enti esterni come l'ISMETT, l'Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione.

### Diagnosi

Nel periodo 2005-2009 sono state seguite 14 diagnosi principali – delle quali 7 di emoglobinopatie e le restanti relative a patologie diverse – e 206 diagnosi secondarie, per un totale di 220 patologie trattate. Questo dato ben evidenzia la complessità della malattia emoglobinopatica e la gravità del problema delle complicanze che ne derivano.

### Terapia

La popolazione dei pazienti con malattie congenite del globulo rosso e patologie della membrana eritrocitaria raggiunge le 256 unità, cui si aggiungono oltre 11 pazienti che vengono tuttora seguiti dopo essere diventati trasfusione-indipendenti a seguito di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Il 60% è costituito dai pazienti con Talassemia *Major*, è di età tra i 20 e i 40 anni. L'età media dei pazienti è infatti di 26 anni.

Le altre 21 diagnosi comprendono anche una rara emoglobina ad alta affinità con l'ossigeno che implica un notevole impegno nel trattamento, essendo un caso che non ha precedenti nella letteratura.

Grande rilevanza ha l'attività interdisciplinare, che vede operare in sinergia le

Unità Operative di Cardiologia, Radiologia, Laboratorio Centrale e Servizio Trasfusionale, anche se non si è ancora proceduto alla formalizzazione di tale collaborazione.

Particolare attenzione è stata inoltre posta al processo di informatizzazione, attraverso il quale è stato creato un sistema omogeneo, condiviso da altri Centri e con il prezioso supporto dell'Associazione Talassemici dell'Ospedale dei Bambini palermitano, in grado di gestire i vari adempimenti burocratici, come per l'emissione dei piani terapeutici, ma anche per la partecipazione a sperimentazioni nazionali e internazionali.

### Ricerca e Sperimentazione

Negli ultimi anni l'attività più rilevante del Centro ha incluso una convenzione stipulata dall'A.R.N.A.S. Civico di Palermo con l'Istituto Internazionale di Genetica Biofisica del CNR di Napoli, finalizzata ad un progetto di ricerca sull'epidemiologia delle  $\alpha$ -Talassemie e delle emoglobine varianti in Italia meridionale.

È inoltre coordinatore a livello nazionale di uno studio osservazionale di cinque anni sulla popolazione pediatrica per l'utilizzo del nuovo chelante orale – per il quale, con il coordinamento del professor Maggio, sono state redatte le linee guida – le cui evidenze sono state pubblicate su *Blood* e su altre prestigiose riviste scientifiche.

Relativamente alla tecnica diagnostica mediante Fibroscan, il Centro sta portando avanti dal 2008 uno studio multicentrico dal titolo "Validazione di metodiche non invasive per la diagnosi del sovraccarico di ferro e della fibrosi epatica

nei pazienti trasfusi" approvata dal Comitato Etico dell'Azienda, di cui il Centro è coordinatore.

## LE CRITICITÀ

Le criticità del Centro sono quelle connesse agli spazi e all'organico, sia medico sia infermieristico, entrambi cronicamente insufficienti, cui si somma il problema della mancata autosufficienza nella raccolta sangue, che si ripropone con ciclicità, nonostante la collaborazione con uno dei centri trasfusionali più grandi di tutta la Sicilia, quello dell'A.R.N.A.S. Civico.

Inoltre, il ventilato taglio dei posti letto in regime di Day Hospital potrebbe mettere il Centro nella situazione di dover discriminare tra pazienti che continueranno ad essere assistiti in DH e pazienti che saranno trattati in regime ambulatoriale, i quali dovranno farsi carico direttamente di espletare le connesse procedure burocratiche.

## Centro di Talassemia, U.O.S. Pediatria P.O. Villa Sofia, A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia - V. Cervello", Palermo

*Responsabile:* Dott.ssa Lorella Pitrolo

### DALLA PARTE DEI PAZIENTI: SENTIRSI A CASA AL CENTRO

#### PROBLEMI

- Mancanza di un laboratorio autonomo dedicato allo screening e agli esami di secondo livello
- Carenza di uno psicologo dedicato
- Indebolimento dell'attività di prevenzione causato dal trasferimento dei reparti di Ostetricia e Ginecologia e di Pediatria

#### PUNTI DI FORZA

- Conoscenza storica del percorso terapeutico dei pazienti
- Rispetto della privacy dei trasfusi
- Aggiornamento continuo sulle novità terapeutiche
- Gestione informatica delle cartelle

#### IL CENTRO

L'Unità Operativa Semplice di Talassemia del Presidio Ospedaliero palermitano "Villa Sofia" è stata istituita nel dicembre dell'85. Fino al 1993, prima che venisse affidata ad un Medico Responsabile, non vi era personale medico dedicato ed erano i pediatri di turno ad occuparsi dei pazienti talassemici, soprattutto per l'aspetto trasfusionale. Dal 2002 il Servizio di Talassemia è stato trasformato in Unità Operativa Complessa di Pediatria II ed è rimasto tale fino al 2007, quando le due Pediatrie, I e II, sono state unificate ed è stata costituita l'Unità Operativa Semplice di Talassemia.

La qualità dell'assistenza erogata ai pazienti del "Villa Sofia" dimostra come solo strutture "dedicate" possano rappresentare un modello funzionante di assistenza ai pazienti talassemici.

È auspicabile che l'imminente accorpamento del Presidio con quello dell'Ospedale Cervello non penalizzi i pazienti e che non comporti la compressione dell'assistenza in spazi non adeguati finendo per produrre un depauperamento delle due realtà, specie per quanto riguarda le competenze professionali.

Il Centro lavora in regime di Day Hospital, sei giorni la settimana, con 8 posti letto: nel

**PAZIENTI ASSISTITI SUDDIVISI PER PATOLOGIA: 74**

Talassemici <i>Major</i>	<b>43</b>
Talassemici Intermedi	<b>24</b>
Talassodrepanocitici	<b>4</b>
Trapiantati	<b>3</b>

**RISORSE UMANE**

<b>QUALIFICHE</b>	<b>UNITÀ PREVISTE</b>	<b>UNITÀ EFFETTIVE</b>
<b>Direttore U.O.C.</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Dirigenti medici</b>	<b>2</b> di cui <b>1</b> Responsabile U.O.S.	<b>2</b>
<b>Coordinatrice</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Infermieri</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Ausiliari</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

**ORGANIZZAZIONE NEL 2009**

Il centro lavora in regime DH	
Attività	<b>6 giorni/sett.</b>
Posti letto	<b>8</b>
Numero Accessi	<b>2.885</b>
Numero Schede Dimissione Ospedaliera	<b>151</b>

corso del 2009 ha avuto 2.885 accessi con un numero di Schede Dimissione Ospedaliera pari a 151.

I pazienti assistiti sono 74, prevalentemente in una fascia d'età tra i 30 e i 40 anni. Il 67% viene regolarmente trasfuso.

Punto di forza del Centro è l'esistenza di un nucleo di operatori che ha una conoscenza storica dei pazienti, che si sentono rassicurati da questa familiarità. Fin dalla sua istituzione il servizio è stato allocato presso il padiglione pediatrico, in locali dedicati. Questa disponibilità di spazio ha permesso di rispettare la privacy dei pazienti e consente di ridurre al minimo il rischio clinico legato all'attività trasfusionale. I pazienti vengono trasfusi in due stanze di degenza, una per i piccoli, che nel frattempo vengono intrattenuti dalle maestre presenti nel padiglione pediatrico, l'altra per i pazienti più grandi, i quali, durante la degenza, possono guardare la televisione, hanno la possibilità di pranzare e dunque di trascorrere il periodo della trasfusione in un'atmosfera serena.

## LE ATTIVITÀ

Il Centro provvede a un continuo aggiornamento dei medici sulle novità terapeutiche, con particolare attenzione agli aspetti della prevenzione, attraverso l'identificazione dei portatori sani, della diagnosi, cura e prevenzione delle anemie carenziali.

Si occupa del monitoraggio delle complicanze d'organo e anche della compliance alla terapia ferrochelante, modificando per ogni paziente, a seconda della sua problematica, il tipo di terapia da seguire.

Si occupa anche dell'ambulatorio di Consulenza Genetica e di quello per le anemie carenziali ed emocromatosi, della presa in

carico delle coppie a rischio e provvede alla gestione informatica della cartella clinica e dei dati di prevenzione.

Particolare attenzione è fornita alle necessità di supporto psicologico dei pazienti e delle loro famiglie.

## Ricerca e Sperimentazione

Il Centro svolge attività di ricerca a carattere sia nazionale sia internazionale. Con il Dipartimento di Psicologia è impegnato in una ricerca che si occupa dell'individuazione delle problematiche psicologiche nell'ospedalizzazione pediatrica dei bambini con patologie del sangue e in un progetto sulla qualità della vita dei pazienti talassemici promosso dal Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche di Pavia.

Ha inoltre in corso svariati trial sulla terapia chelante ed è inserito nel progetto MIOT.

## LE CRITICITÀ

Rispetto alla altre Unità Operative, il Centro non presenta problemi di particolare rilievo, dal momento che è inserito in un presidio ospedaliero dove vi è un Centro trasfusionale particolarmente sensibile ai problemi dei talassemici ma soprattutto perché è stata formata un'équipe multidisciplinare specifica in grado di gestire le varie complicanze, creando le condizioni per un'assistenza specificamente dedicata, che rappresenta senza ombra di dubbio un modello assai efficace.

Per quanto riguarda le criticità, va annoverata la mancanza di un laboratorio autonomo dedicato allo screening e agli esami di secondo livello, compensata dalle ottime collaborazioni instaurate con gli altri due Centri palermitani diretti dal professor Maggio e dal dottor Capra.

Altro problema che incide sulle potenzialità di ricerca del Centro è rappresentato dalle difficoltà di collegamento e aggiornamento della banca dati.

Il Centro inoltre si gioverebbe della presenza di uno psicologo dedicato, in grado di offrire sostegno alle famiglie dei pazienti e di gestire insieme a loro le ripercussioni psicologiche, fisiche, sociali della patologia. È stata infine registrata una diminuzione dell'attività di prevenzione e nell'attività ambulatoriale finalizzata alla diagnosi e alla cura delle anemie ferrocarenziali, da attribuire innanzitutto al trasferimento dell'Unità Operativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia dal Presidio "Villa Sofia" al Presidio "V. Cervello".

## Centro di Talassemia, U.O.C. Ematologia II con Talassemia, P.O. V. Cervello, A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia - V. Cervello", Palermo Centro coordinatore della Rete dei Centri di Talassemia

Responsabile: Dott. Paolo Rigano

### IN PRIMA LINEA NELLA RICERCA SULLA TERAPIA GENICA E NELLA SPERIMENTAZIONE TERAPEUTICA CONTRO LE TALASSEMIE

#### PROBLEMI

- Carenza di spazi sufficienti
- Precarietà dei rapporti di lavoro dei professionisti impegnati
- Vetustà delle attrezzature
- Carenza di risorse finanziarie per supportare la formazione scientifica

#### PUNTI DI FORZA

- Approccio terapeutico all'insegna dell'assistenza globale
- Disponibilità di posti letto in terapia semi-intensiva
- Approfondita attività di ricerca e di sperimentazione

#### IL CENTRO

Il Centro coordina la Rete dei Centri di Talassemia operanti nella Regione Sicilia e svolge, oltre alla consueta attività in regime di Day Hospital, attività di assistenza clinica in regime di ricovero ordinario per le crisi falcemiche.

Attualmente mette a disposizione dei pazienti talassemici 7 posti letto in Day Hospital e due in regime di ricovero ordinario.

L'organico prevede un Dirigente Medico di secondo livello, 4 Dirigenti Medici di primo livello, una Caposala, 7 Infermieri, 7 Dirigenti Biologi, due Tecnici di laboratorio e due Ausiliari, ai quali si affianca il lavoro determinante dei Borsisti e dei Volontari.

Particolare attenzione è posta all'assistenza globale ai pazienti talassemici, in special modo nell'eventualità delle crisi falcemiche, per le quali possono essere seguiti in regime

di ricovero. I pazienti talassemici e quelli affetti da Drepanocitosi seguiti nel Centro sono circa 300 e i ricoveri che si eseguono mediamente in un anno sono 4.000 in Day Hospital e 500 in regime ordinario.

Attualmente vi sono a disposizione 2 posti letto di terapia semi-intensiva, per i ricoveri soprattutto di pazienti con Talassodrepanocitosi e Drepanocitosi con crisi falcemiche. L'attività ambulatoriale copre il 94% delle necessità sanitarie da utenti provenienti da altre province.

#### LE ATTIVITÀ

##### Prevenzione

Il Centro ha eseguito 63.000 esami per screening, 4.300 diagnosi prenatali che hanno individuato 1.069 feti affetti, con un errore diagnostico dello 0,13%. Tale atti-

## PAZIENTI ASSISTITI SUDDIVISI PER PATOLOGIA: 300

Talassemici <i>Major</i>	97
Talassemici Intermedi	107
Drepanotalassemici	80
Anemia falciforme	16

## ATTIVITÀ CLINICA

Circa 4.000 ricoveri in DH / anno (Talassemie, Drepanocitosi, sferocitosi, anemie rare)

Circa 500 ricoveri ordinari

Attività ambulatoriale

Consulenze

## COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI

Memorial Sloan Kettering Cancer Center Hospital, New York (U.S.A.)

Department of Human Genetics, Columbia University, New York (U.S.A.)

Department of Human Genetics, University of Seattle (U.S.A.)

John Hopkins Hospital, Baltimore (U.S.A.)

Howard Hughes Institute, San Francisco (U.S.A.)

Errant Gene Therapeutics, Chicago (U.S.A.)

Department of Immunology and Transplantation, Karolinska Institute, Stockholm (SW)

Babraham Institute, Cambridge (UK)

University College, London (UK)

National Center of Tumor Disease, Heidelberg (D)

Eufets (BioNTech), Idar-Obersstein (D)

Erasmus University, Rotterdam (NL)

Introgene, Leyden (NL)

George Papanicolau Hospital, Salonicco (GR)

The Cyprus Foundation for Muscular Dystrophy Research, Nicosia (CY)

vità preventiva ha registrato una riduzione significativa della natalità nella popolazione talassemica.

È inoltre attivamente orientato verso la prevenzione delle complicanze del danno d'organo, dovute alla dialisi e al trattamento da anemie (Macroцитosi, Mastocitosi, Anemie da membrana).

### Diagnosi

Il Centro si occupa di attività di diagnostica generale delle anemie, con particolare orientamento verso il globulo rosso, di quelle da difetto delle proteine della membrana e delle emocromatosi ereditarie.

Dal punto di vista della diagnostica con risonanza magnetica, va ulteriormente rilevato che, pur essendo un *know-how* attivato e sviluppato a Palermo, attualmente l'indagine non è eseguita ed i pazienti sono dirottati a Pisa.

### Terapia

La struttura si avvale delle competenze di un'équipe multidisciplinare, di cui fanno parte il dottor Mancuso, uno dei maggiori esperti di Talassemia a livello nazionale e internazionale, che si occupa di follow-up cardiologico e cerebrovascolare compreso l'ecodoppler transcranico, il dottor Rigano, che segue le anemie da difetto della membrana eritrocitaria e si occupa dello studio di predittività e di risposta farmacologica, e il dottor Garofalo, Endocrinologo.

Il paziente può inoltre avvalersi di un trapiantista e delle competenze di medici specialistici in Ginecologia, Radiologia, Anatomopatologia, Psicologia e Psichiatria. Per quanto riguarda le consulenze cardiologiche ed ecodoppler per i pazienti con anemia falciforme collabora con l'Associa-

zione Piera Cutino.

Il Centro è specializzato nel trattamento del carcinoma epatico e si occupa del follow-up dei pazienti cardiologici e cerebrovascolari e di quelli sottoposti a trapianto di fegato.

### Ricerca e Sperimentazione

Strategica la collaborazione con il Reparto di Medicina del Presidio "V. Cervello" per il trial sull'assunzione di interferone associato a ribavirina nei pazienti con epatopatia.

Con il patrocinio e l'appoggio della S.I.T.E. (Società Italiana delle Talassemie ed Emoglobinopatie), il Centro sta portando avanti ulteriori trial farmacologici: uno studio sequenziale sull'utilizzo di due chelanti orali, deferiprone insieme a desferal o deferasirox, finalizzato alla riduzione degli effetti collaterali, neutropenia *in primis*, ma anche ipogonadismo e diabete.

È disponibile anche una nutrita casistica di Talassemia intermedia trattata con idrossiurea e uno studio sulla rapamicina, in grado di far aumentare l'espressione del gene gammaglobinico e quindi incrementare l'emoglobina fetale.

Altro settore strategico di ricerca portato avanti dal Centro palermitano è la terapia genica, seguita dalla dottoressa Santina Acuto. Il Centro è riuscito ad avviare un protocollo clinico per la sperimentazione nell'uomo, sulla base dell'individuazione di un isolatore genomico estratto dal DNA di riccio di mare inserito nei vettori virali, in grado di impedire il loro silenziamento dopo l'integrazione del genoma della cellula ospite.

Si occupa inoltre dello studio genetico delle malattie infiammatorie croniche, del metabolismo del ferro e del metabolismo del rame.

Il Centro, infine, è impegnato in attività di laboratorio relative alla diagnosi pre-impianto, alla caratterizzazione ed isolamento delle cellule embrio-fetali da celocentesi, allo studio dei marcatori genetici predittivi da risposta al trattamento antivirale per HCV e alla validazione di protocolli di trasferimento genico per uso clinico.

### LE CRITICITÀ

Dal punto di vista delle criticità, il Centro palermitano di coordinamento soffre primariamente di mancanza di spazi operativi sufficienti.

A questa oggettiva limitazione, si aggiunge la precarietà dei rapporti di lavoro dei professionisti impegnati, la vetustà delle attrezzature, la difficoltà di aggiornamento e collegamento alle banche dati, la carenza di risorse finanziarie per supportare la formazione scientifica, aspetti che purtroppo mettono un pesante freno alle iniziative di ricerca, agli studi di predittività e all'implementazione dell'assistenza clinica.

### PROSPETTIVE FUTURE

Le prospettive future sono rappresentate da:

- terapia genica delle cellule staminali seguite da autotrapianto;
- identificazione e studi clinici su nuovi attivatori di emoglobina fetale;
- trapianto "in utero" di cellule staminali, provenienti da un genitore, in epoca molto precoce dopo "celocentesi".

provincia di

# CALTANISSETTA

- Centro di Talassemia, U.O.S. a valenza dipartimentale di Ematologia con Talassemia, P.O. Sant'Elia, ASP2, **CALTANISSETTA**
- Centro di Talassemia, U.O.C. di Immunoematologia con Talassemia, P.O. Vittorio Emanuele, ASP2 Caltanissetta - **GELA**





## **Centro di Talassemia, U.O.S. a valenza dipartimentale di Ematologia con Talassemia, P.O. Sant'Elia, ASP2, Caltanissetta**

*Responsabile:* Dott. Michele Rizzo

### **PAZIENTI TALASSEMICI ED EMATOLOGICI: UNA CONVIVENZA TRA LUCI E OMBRE**

#### **PROBLEMI**

- Carenza degli spazi operativi
- Insufficienza e precarietà dell'organico
- Inadeguatezza della rete informatica
- Limitatezza dell'orario di apertura
- Mancanza di un team multidisciplinare dedicato

#### **PUNTI DI FORZA**

- Disponibilità di figure professionali ospedaliere che collaborano nella gestione routinaria e di urgenza del paziente
- Reparto di degenza per il trattamento delle complicanze

#### **IL CENTRO**

Il Centro di Ematologia e Talassemia operativa nell'ospedale "Sant'Elia" a Caltanissetta ha valenza dipartimentale; l'organico contempla 1 Medico Responsabile, 2 Dirigenti Medici, 1 Caposala e 8 Infermieri Professionali turnisti e 1 infermiere giornaliero. Può contare su 6 posti letto di degenza ordinaria e di altrettanti in regime di Day Hospital, da dividere tra i pazienti di ematologia e Talassemia. Tale dotazione è stata confermata dal Decreto Assessoriale relativo alla rimodulazione dei posti. Sono 105 i pazienti in cura presso la struttura: 44 con Talassemia *Major*, 23 con Talassemia intermedia, 8 drepanocitici omozigoti, 17 talassodrepanocitici e i restanti 13 con altre emoglobinopatie.

Il carico di lavoro del personale medico è reso oneroso dalla necessità di dover assistere due tipologie di pazienti – ematologici ed emoglobinopatici – con problematiche diverse. D'altra parte, la presenza del reparto di degenza consente di trattare in acuzia gravi complicanze che altrimenti non potrebbero essere gestite in Day Hospital o presso altre Unità Operative prive di competenze specifiche.

#### **LE ATTIVITÀ**

Il Day Hospital è aperto 6 giorni a settimana dalle 8 alle 20 e al suo interno si provvede ai prelievi, alle visite e ai colloqui, agli esami strumentali, al controllo e alla registrazione delle unità da trasfon-

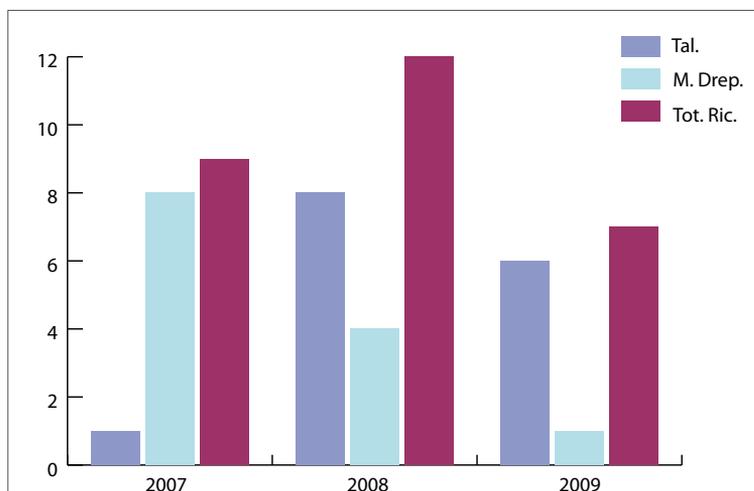
### PAZIENTI ASSISTITI SUDDIVISI PER PATOLOGIA: 105

Talassemici <i>Major</i>	44
Talassemici Intermedi	23
Drepanocitici omozigoti	8
Talassodrepanocitici	17
Altri	13

### ORGANIZZAZIONE

Medici	3
Infermieri	10
Degenza ordinaria	6 posti letto
DH Ematologia Talassemia	6 posti
Ambulatorio di Ematologia	
Servizio di Consulenza genetica	

### RICOVERI ORDINARI



dere, alla refertazione degli accertamenti sulla condizione di portatore.

Nei ricoveri in Day Hospital la percentuale preponderante è costituita dai pazienti affetti da Talassemia *Major*, mentre la Drepanocitosi rappresenta solo il 4% e il valore delle altre emoglobinopatie è inferiore all'1%.

Valutando congiuntamente i dati degli ultimi tre anni dei ricoveri in Day Hospital con quelli in regime ordinario, risulta che i pazienti affetti da Talassemia *Major* o intermedia sono più soggetti al ricovero in degenza rispetto ai pazienti drepanocitici: le percentuali sono di un 27% contro il 23%.

Il Centro si avvale di figure professionali che operano nell'ambito delle diverse Unità Operative e dei servizi di diagnostica che collaborano nella gestione routinaria e d'emergenza dei pazienti.

### Ricerca e Sperimentazione

I progetti di ricerca sui quali l'Unità sta lavorando riguardano uno studio di coorte sulla qualità di vita del paziente e il suo grado di soddisfazione rispetto alle cure, attraverso la distribuzione di questionari che i pazienti compilano e restituiscono ogni tre mesi; il progetto MIOT in collaborazione con il CNR di Pisa, per l'analisi del sovraccarico di ferro intramiocardico con T2\*; uno studio multicentrico, insieme ad altri 4 centri in Sicilia; uno studio osservazionale sui pazienti dal 1993 a oggi, che prevede la creazione di un database e, infine, uno studio per l'individuazione degli indici di sopravvivenza nella malattia talassemica.

### LE CRITICITÀ

La mancanza di un'assistenza dedicata per i pazienti emoglobinopatici si riflette, oltre che nella inadeguata disponibilità di spazi e strutture, anche nella carenza di un adeguato approccio interdisciplinare: i pazienti del Centro nisseno, pur potendo contare sulle competenze – ordinarie e straordinarie – del Cardiologo e dell'Epatologo e di altre figure professionali che operano nell'ambito delle diverse Unità Operative, potrebbero ulteriormente giovare di un team di specialisti esclusivamente dedicati, con cui instaurare nel tempo un rapporto umano e di fiducia.

Uno dei problemi più rilevanti per il Centro di Caltanissetta è di carattere logistico e riguarda gli spazi operativi. Una richiesta di ampliamento e riorganizzazione era stata formulata alla competente amministrazione già nel 2001, in base ad un protocollo d'intesa, ma a tutt'oggi non vi sono stati sostanziali miglioramenti, ad eccezione di qualche piccolo intervento ordinario per l'adeguamento della struttura alle norme di sicurezza.

Insieme alla carenza degli spazi, per un Centro che ha la peculiarità di prendersi cura di pazienti sia talassemici sia ematologici, altri punti di criticità sono rappresentati dalla insufficienza dell'organico, dallo stato di precarietà in cui versa il personale, sia quello ausiliario, che spesso è part-time e oltretutto viene condiviso con altre Unità Operative, sia quello medico, come dimostra il caso di uno dei Dirigenti Medici operativi nel Centro che ricopre, ormai da tempo, il posto vacante per mobilità del precedente dirigente, vincitore di concorso, ma solo con contratti a termine.

## Centro di Talassemia, U.O.C. di Immunoematologia con Talassemia, P.O. Vittorio Emanuele, ASP2 Caltanissetta, Gela

Responsabile pro-tempore: Dott. F. Santagati

### NEL CUORE DELLA DREPANOCITOSI

#### PROBLEMI

- Assenza di posti letto dedicati in regime ordinario
- Mancanza di un protocollo per la gestione delle crisi falcemiche
- Inadeguatezza e limitatezza degli spazi e dell'orario di apertura
- Carenza di un'équipe medica specialistica
- Carenza di attrezzatura di laboratorio

#### PUNTI DI FORZA

- Esperienza consolidata nel trattamento delle Drepanocitosi
- Servizio di Immunoematologia trasfusionale

#### IL CENTRO

L'organico dell'Unità Operativa Semplice di Talassemia gelese comprende due Medici, due Infermieri e un Responsabile, a tutt'oggi *pro-tempore*. Il reparto di Day Hospital, che offre un servizio di Immunoematologia trasfusionale, dispone di 8 posti letto, con un numero di accessi al giorno pari a circa 16, tra prelievi e terapie, ed è aperto 5 giorni a settimana, dalle 8 alle 14.

#### LE ATTIVITÀ

L'aspetto che contraddistingue le attività del Centro di Gela è il fatto di operare nel contesto dove si registra la più alta concentrazione di pazienti drepanocitici di tutta la Sicilia. La casistica del Centro differisce quindi no-

tevolmente da quella degli altri Centri, con 13 pazienti con Talassemia *Major*, 10 con Talassemia *intermedia* e ben 58 pazienti con Drepanocitosi e Microdrepanocitosi.

I pazienti affetti da altre emopatie sono circa 15 e altrettanti quelli con Anemia sideropenica, trattati a turnazione in base alle esigenze. Complessivamente l'Unità operativa segue 138 pazienti, dei quali una grossa fetta è dunque rappresentata da emoglobinopatie ereditarie, mentre il resto da Anemie sideropeniche e altre emopatie. La distribuzione per età vede una piccola fetta di pazienti in età pediatrica, con una percentuale maggiore di pazienti compresi tra i 30 e 50 anni.

L'Unità si occupa di effettuare il follow-up

### PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE EREDITARIE: 108

Talassemici <i>Major</i>	13
Talassemici Intermedi	10
Drepanocitici	27
Talassodrepanocitici	58

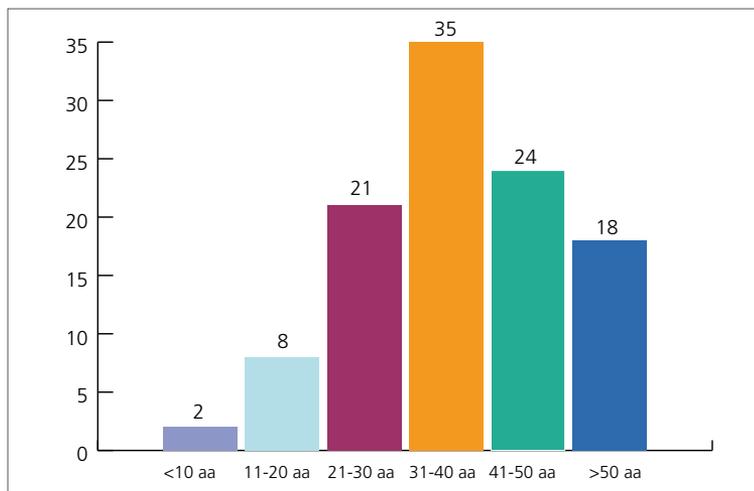
### PAZIENTI CON ALTRE EMOPATIE: 15

post-TMO	15
Policitemia	
Emocromatosi	

### PAZIENTI CON ANEMIA SIDEROPENICA: CIRCA 15

Anemia Sideropenica	circa 15
---------------------	----------

### ETÀ



### ORGANIZZAZIONE

Posti letto in DH	8
Accessi al giorno	circa 16
Orario DH	8.00 - 14.00

clinico e laboratoristico dei pazienti, fornire l'approccio terapeutico nel paziente con crisi falcemica, per quanto possibile in regime di Day Hospital, effettuare emotrasfusioni, eritroexchange manuali, terapia marziale endovenosa e salassi terapeutici nei pazienti policitemici e con emocromatosi.

### LE CRITICITÀ

L'Unità Operativa è attualmente dislocata in un corridoio di passaggio per l'accesso ad altri reparti, circostanza che crea notevoli problemi sia al personale sanitario, spesso costretto a dare informazioni per indirizzare il pubblico verso altri reparti, sia ai pazienti, che vedono notevolmente compromessa la loro privacy nel corso della loro permanenza nello spazio del Day Hospital.

L'Unità può accogliere i pazienti solo in regime di Day Hospital, non ha possibilità di effettuare ricoveri né ha posti in regime ordinario dedicati ai pazienti con emoglobinopatie ereditarie. Alla luce delle necessità dei pazienti, gli otto letti disponibili sono decisamente insufficienti.

Spesso i pazienti colpiti da crisi falcemica devono essere ricoverati nei reparti di Medicina Interna o di Malattie Infettive, dove vengono seguiti da personale non particolarmente esperto della specifica patologia, specie in mancanza di un protocollo terapeutico d'approccio condiviso.

Lo spazio operativo, inoltre, è privo di una sala d'attesa e di una sala ricreativa per i pazienti più piccoli e la sala prelievi, infine, coincide con l'infermeria.

Insieme agli spazi, sarebbe auspicabile per il Centro gelese dilatare anche l'orario del servizio fino alle 18, considerato che per affrontare le terapie trasfusionali molti

pazienti sono costretti a saltare il turno a scuola o al lavoro.

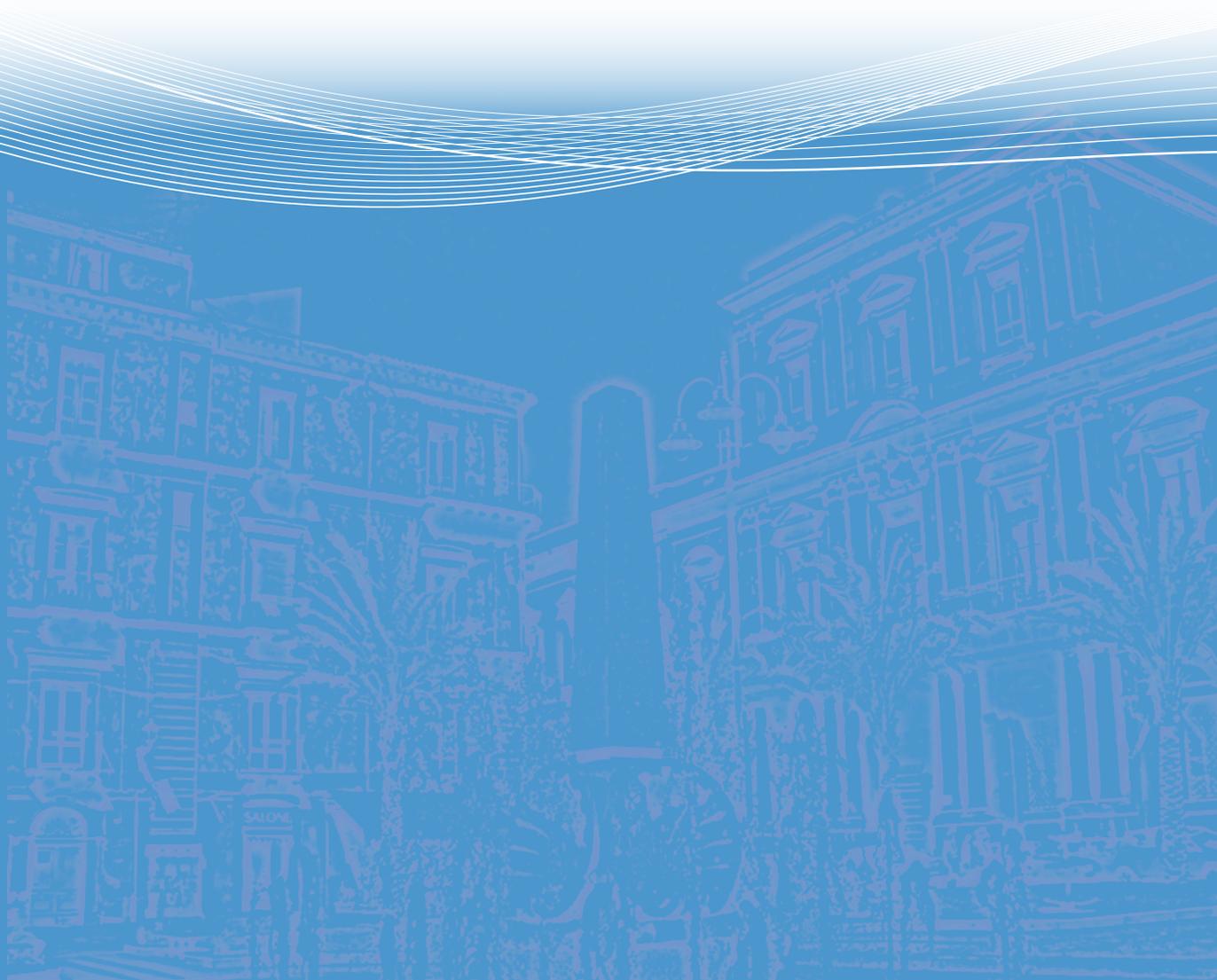
Va rilevata infine la carenza di un'équipe medica specialistica che possa far fronte all'insorgere delle complicanze, nella quale possa avere piena operatività anche uno psicologo e un operatore socio-sanitario dedicato.

Per quanto riguarda l'attrezzatura, si lamenta l'assenza di macchinari per emocromo, microscopio ottico, elettrocardiografo e di un separatore cellulare, così come la carenza di personale specialistico dedicato, per cui si è costretti a procedere, in casi d'urgenza, agli scambi manuali, pur non essendo ovviamente la soluzione ideale.

provincia di

# CATANIA

- Centro di Talassemia, Divisione Clinicizzata di Ematologia con Talassemia, P.O. Ferrarotto, A.O.U. "Policlinico - Vittorio Emanuele" - **CATANIA**
- Centro di Talassemia, U.O.C. di Ematologia con indirizzo Talassemia, P.O. S. Bambino, A.O.U. "Policlinico - Vittorio Emanuele" - **CATANIA**
- Centro di Talassemia, U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica e Talassemia, P.O. Gaspare Rodolico, A.O.U. "Policlinico - Vittorio Emanuele" - **CATANIA**
- Centro di Talassemia, U.O.S. a valenza dipartimentale di Talassemia, P.O. S. Luigi - S. Currò, "A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi - Currò, Ascoli Tomaselli" - **CATANIA**





## Centro di Talassemia, Divisione Clinicizzata di Ematologia con Talassemia, P.O. Ferrarotto, A.O.U. "Policlinico - Vittorio Emanuele", Catania

*Responsabile:* Dott. Gaetano Giuffrida

### UN GRANDE CENTRO DI RIFERIMENTO, MA NON RICONOSCIUTO, PER LE PATOLOGIE RARE DEL SANGUE

#### PROBLEMI

- Carenza di continuità nel supporto trasfusionale
- Inidoneità e insufficienza degli spazi operativi
- Insufficienza dell'informatizzazione dei servizi
- Esiguità dei fondi da destinare alla ricerca

#### PUNTI DI FORZA

- Disponibilità di posti letto in regime ordinario
- Esperienza consolidata nel trattamento delle patologie rare del sangue
- Assistenza semi-intensiva per crisi falcemiche severe

#### IL CENTRO

L'istituzione del Servizio risale agli anni '70, ma la struttura, pur lavorando a pieno regime, non è a tutt'oggi considerata ufficialmente un'Unità Operativa Semplice; l'assistenza ai pazienti viene erogata da un ambulatorio nell'ambito della Divisione Clinicizzata di Ematologia. Il responsabile non è stato ufficialmente individuato come tale dall'Azienda, ed è designato dalla Regione. L'organico è composto da due Medici, un Borsista regionale, un Biologo, un Tecnico, entrambi borsisti, e un Infermiere che deve occuparsi del Day Hospital trasfusionale di tutti i pazienti, non solo di quelli talassemici. Il Day Hospital è aperto 5 giorni alla settimana con 5 posti letto dedicati al servizio trasfusionale per pazienti ematologici e talassemici e 15 non dedicati ed effettua

circa 1.000 accessi ogni anno; in quanto Divisione di Ematologia, la struttura può avvalersi di posti letto in regime ordinario per i pazienti talassemici. Il 40% degli accessi ambulatoriali è costituito da utenti provenienti da altre province.

I pazienti presi in carico sono 90, con una prevalenza di casi di Talassemia intermedia e di Talassodrepanocitosi.

La Divisione è individuata come Centro di riferimento per le malattie rare e quindi segue pazienti affetti da patologie rare, quali anemie emolitiche congenite ed acquisite, emocromatosi ereditarie, coagulopatie congenite ed acquisite, trombofilie e malattia di Gaucher. La struttura si avvale della collaborazione del reparto di Cardiologia per l'esecuzione delle ecocardiografie di controllo e del reparto di Malattie Infettive.

#### PAZIENTI ASSISTITI SUDDIVISI PER PATOLOGIA: 90

Talassemici <i>Major</i>	5
Talassemici Intermedi gravi	10
Talassemici Intermedi	35
Talassodrepanocitici	25
Drepanocitici omozigoti	3
Sferocitosi	6
Anemie Congenite Diseritropoietiche	5
Talassemici <i>Major</i> con TMO	1

#### ORGANIGRAMMA DEL CENTRO

Medici	2 + 1 (borsista regionale)
Biologi	1 (borsista regionale)
Tecnico	1 (borsista)
Infermiere	1

#### ORGANIZZAZIONE NEL 2009

Attività in regime di DH	5 giorni la settimana
Posti letto in regime di DH	5 (dedicati)
Posti letto in regime di degenza	15 (non dedicati)
Numero di accessi in DH	998

## LE ATTIVITÀ

### Terapia e diagnosi

La struttura fornisce al paziente con Talassemia ed emoglobinopatia un'assistenza globale. Si occupa inoltre, nello specifico, di assistenza semi-intensiva per crisi falcemiche severe, del trattamento delle anemie e del follow-up cardiologico dedicato. Come avviene in quasi tutti i Centri siciliani, per l'esecuzione di indagini strumentali atte a monitorare l'andamento della patologia e la compliance terapeutica (RMN T2\* *multislice*) i pazienti devono rivolgersi a Centri collocati al di fuori della propria città di residenza.

### Ricerca e Sperimentazione

Il Centro aderisce al progetto MIOT in collaborazione con l'Istituto di Fisiopatologia Clinica di Pisa per la valutazione del sovraccarico di ferro, cardiaco ed epatico, con RMN T2\* con sequenza multi-echo.

Ha in corso diversi trial multicentrici su terapie ferrochelanti ed è impegnato in diverse ricerche che hanno come oggetto: livelli plasmatici di chitotriosidasi e di chemiochine (CCL18/PARC) e loro correlazione con l'emosiderosi e la terapia ferrochelante nei pazienti talassemici; effetti dell'idrossiurea sui livelli plasmatici di molecole di adesione endoteliale (ICAM, VCAM-1 E-SELECTIN) e inibitori naturali della coagulazione (proteina C e proteina S) in pazienti con Drepanocitosi, Talassodrepanocitosi e Talassemia intermedia; ruolo fisiologico del sistema RANKL/OPG nei processi di osteoporosi ed osteosclerosi di pazienti siciliani con malattia drepanocitica e talassodrepanocitica.

## LE CRITICITÀ

Le carenze lamentate riguardano il supporto trasfusionale, non sempre garantito durante l'intero anno, gli spazi operativi, insufficienti per il corretto svolgimento delle attività clinico-laboratoristiche ed inadeguati, considerato il flusso di accesso comune al Day Hospital di Onco-Ematologia, che arreca notevole disagio ad entrambe le tipologie di pazienti.

Va rilevata inoltre l'inefficienza della connessione informatica tra i vari servizi a cui il Centro fa riferimento e con la Rete Regionale, che impedisce di ottimizzare i tempi per la visione dei referti, per la richiesta e l'erogazione dei farmaci di gestione ospedaliera.

Si lamenta inoltre l'esiguità delle risorse necessarie a supportare i progetti di ricerca.

## Centro di Talassemia, U.O.C. di Ematologia con indirizzo Talassemia, P.O. S. Bambino, A.O.U. "Policlinico - Vittorio Emanuele", Catania

Centro di Riferimento Regionale per Emofilia e Trombosi

*Responsabile:* Prof. Roberto Musso

### UN PRESIDIO DI RIFERIMENTO PER L'ASSISTENZA AI PAZIENTI

#### PROBLEMI

- Tagli alle prestazioni non in regime di Day Hospital
- Inadeguatezza dell'organico

#### PUNTI DI FORZA

- Trattamenti specifici per le anemie ereditarie emolitiche
- Punto di riferimento nelle attività di screening anche per le province limitrofe
- Centro di riferimento regionale per Emofilia e Trombosi

#### IL CENTRO

L'istituzione all'interno dell'Ospedale Santo Bambino di una struttura di Ematologia con indirizzo Talassemia risale al 1985; dal 2008 incorpora le attività del Centro di Riferimento Regionale per Emofilia e Trombosi. Il personale dedicato è costituito da 3 figure professionali mediche, 5 unità professionali paramediche, 2 Biologi e 1 Biologo borsista, specificamente dedicato ai progetti di ricerca regionali realizzati nella struttura, e 1 Tecnico di laboratorio che affianca i biologi.

#### LE ATTIVITÀ

La duplice natura del Centro, Unità Operativa Complessa di Ematologia ma anche punto di riferimento regionale per le emofilie e le trombosi, rende l'attività piuttosto complessa: gestisce 10 posti letto in regime di Day Hospital e

nel 2009 ha avuto in cura 6.832 pazienti, con una prevalenza di casi di talassemie intermedie, mostrando un trend in crescita rispetto ai 6.518 del 2008.

#### Prevenzione e Diagnosi

Il Centro esercita un'attività di screening per la sensibilizzazione e per l'informazione, non solo della provincia di Catania ma anche e soprattutto delle province vicine di Siracusa, Ragusa e anche Messina. Collabora stabilmente con il laboratorio di genetica dell'ospedale Vittorio Emanuele per quanto riguarda le caratteristiche delle cosiddette coppie a rischio. Le indagini di screening eseguite nell'anno 2009 sono state 1.639 ed hanno consentito di identificarne 24. A tale attività di prevenzione si affianca una intensa attività di laboratorio per l'individuazione diagnostica delle patologie e delle complicanze.

### PAZIENTI ASSISTITI NEL 2009 SUDDIVISI PER PATOLOGIA: 101

Talassemici <i>Major</i>	<b>13</b>
Talassemici Intermedi	<b>57</b>
Talassodrepanocitici	<b>25</b>
Drepanocitici	<b>6</b>

### ORGANIGRAMMA DEL CENTRO

Medici	<b>3</b>
Infermieri Professionali	<b>5</b>
Biologi	<b>2+1</b>
Tecnico di Laboratorio	<b>1</b>

### ORGANIZZAZIONE

Attività	<b>quotidiana</b>
Orario	<b>prolungato il martedì e giovedì</b>
Terapie in DH	<b>10 posti</b>
Ambulatorio quotidiano	

### ATTIVITÀ DEGLI AMBULATORI

Prime visite e consulenze ematologiche
Visite in DH per controlli o terapie
Ambulatorio dedicato alle sperimentazioni cliniche o di follow-up
Collegamento ad ambulatori interdisciplinari
Centro di Riferimento Regionale per Emofilia e Trombosi

## Terapia

Il Centro ha definito percorsi assistenziali semplificati e trattamenti qualificati e qualificanti estremamente specifici, che contemplano anche il supporto di assistenti sociali e di psicologi del Dipartimento materno-infantile dell'Ospedale Santo Bambino, nonché attività di assistenza domiciliare: a tal fine è stato creato un rapporto collaborativo non solo con i medici di medicina generale e con altri specialisti, quali l'Infettivologo, il Cardiologo, l'Angiologo, l'Ostetrico, ma anche con le Associazioni dei pazienti e dei donatori di sangue.

Le decisioni terapeutiche nei singoli casi vengono discusse e condivise nel contesto del team ematologo-biologo-specialisti al fine di individuare il trattamento mirato più efficace.

Il laboratorio, che si occupa anche di sperimentazioni cliniche o di follow-up, è in collegamento con altri ambulatori interdisciplinari.

L'attività trasfusionale utilizza emazie concentrate, emazie filtrate, emazie deplasmate e lavate ma anche terapie collaterali, infusioni di plasma, concentrati di piastrine.

## Ricerca e Sperimentazione

La struttura partecipa a studi multicentrici nazionali e internazionali, alcuni in collaborazione con il Nord America e il Canada per quanto riguarda emofilia e trombosi, i cui risultati sono stati pubblicati su riviste scientifiche internazionali.

Già dal 1976, nell'ambito di progetti di ricerca finalizzati alle complicanze della Talassemia e della Drepanocitosi, era stato precocemente individuato il rischio di eventi tromboembolici, particolarmente nel caso di questa seconda patologia.

La finalità è quella di creare programmi di terapie ematologiche nei soggetti eredoanemico emolitici in grado di integrare aspetti assistenziali di ricerca clinica e biologica tramite studi clinici controllati.

## LE CRITICITÀ

Il numero dei medici in organico, tre, non sembra ottimale rispetto alle esigenze di una struttura complessa con 10 posti in regime di Day Hospital.

Nel 2008 l'azienda ospedaliera ha imposto l'attuazione di un piano di rientro che ha comportato una forte restrizione di tutte le attività non eseguite in regime di Day Hospital ordinario, come ad esempio le infusioni di ferro, che sono passate a regime ambulatoriale.

## Centro di Talassemia, U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica e Talassemia, P.O. Gaspare Rodolico, A.O.U. "Policlinico Vittorio Emanuele", Catania

*Responsabile:* Prof.ssa Antonietta Romeo

### IL CENTRO STORICO DELLA TALASSEMIA IN SICILIA

#### PROBLEMI

- Mancanza di una équipe multidisciplinare
- Carenza dell'attività di prevenzione derivante da spazi e organico del personale non adeguati
- Assenza di spazi separati per la trasfusione tra i bambini e gli adulti
- Mancanza di posti letto dedicati alle urgenze dei malati talassemici adulti

#### PUNTI DI FORZA

- Esperienza pluridecennale nel campo dell'assistenza al malato talassemico
- Consulenza genetica dettagliata
- Monitoraggio della terapia chelante
- Assistenza nel reparto di oncoematologia pediatrica per i talassodrepanocitici

#### IL CENTRO

Nella Clinica Pediatrica dell'Università di Catania, a partire dai primi anni '60, con le ricerche e le attività di assistenza del professor Russo prendeva avvio la storia della Talassemia in Sicilia. Nel 1970 venne istituzionalizzato il Centro di Microcitemia afferente alla Clinica.

Dalla fine degli anni '90, questa struttura ha preso il nome di Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia Pediatrica e Talassemia.

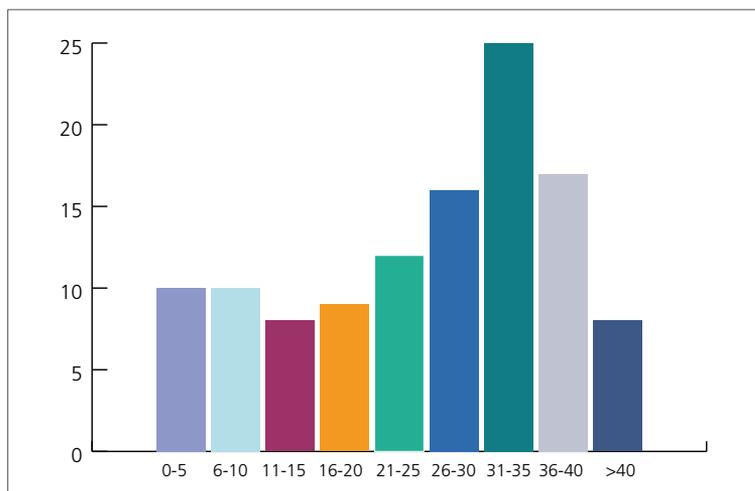
L'organico è costituito da 2 Pediatri, 2 Specializzandi in pediatria, 1 Caposala, condiviso con un'altra Unità, 3 Infermieri Professionali a tempo pieno, due Infermiere part-time di cui una dedicata al laborato-

rio di gastroenterologia, 1 Assistente sociale e 1 Assistente socio-sanitaria messa a disposizione da un'Associazione di volontariato. Oltre che nell'Ambulatorio di Gastroenterologia aperto 5 giorni a settimana, l'attività principale del Centro si svolge nel Day Hospital, aperto 6 giorni a settimana, dalle 8 alle 17. Nel 2009 ha realizzato 2.584 accessi ed assistito 140 pazienti, con prevalenza di casi di Talassemia *Major*; sono anche seguiti in follow-up 10 pazienti che hanno subito il trapianto del midollo osseo. I pazienti talassodrepanocitici e drepanocitici sono invece assistiti nel reparto di Oncoematologia pediatrica.

**PAZIENTI ASSISTITI NEL 2009 SUDDIVISI PER PATOLOGIA: 140**

Talassemici <i>Major</i>	<b>122</b>
Talassemici Intermedi	<b>8</b>
Talassodrepanocitici	-
Drepanocitici	-
TMO follow-up	<b>10</b>

**Talassemia MAIOR: PAZIENTI NEL 2010 SUDDIVISI PER ETÀ**



**ORGANIGRAMMA DEL CENTRO**

Medici	<b>4</b>
Infermieri Professionali	<b>6</b>
Biologi	-
Tecnico di Laboratorio	-
Psicologi	-
Assistenti sociali	<b>1 A.B.E.</b>
Altre figure professionali	<b>1</b>

## LE ATTIVITÀ

### Prevenzione

Fino ad alcuni anni fa il Centro realizzava più di 2.000 indagini di screening l'anno e veniva erogata una consulenza genetica particolarmente dettagliata che, nel caso di una condizione di rischio, comportava l'inizio del soggetto al secondo livello e all'analisi del Dna.

L'accorpamento del laboratorio alla struttura centrale di laboratorio dell'Azienda ha reso impossibile lo sviluppo dell'attività di screening.

### Terapia

Dal punto di vista dell'età dei malati, va sottolineato che, pur essendosi innalzata la fascia d'età dei talassemici, se si comparano i dati degli ultimi 10 anni, il numero dei pazienti dai 0 ai 5 anni d'età (10 casi) è rimasto costante. Ciò implica che un numero abbastanza elevato di bambini viene assistito insieme a soggetti che hanno superato i 40 anni, pur con problematiche assai diverse.

L'attività terapeutica prevede la terapia trasfusionale, che interessa dagli 8 ai 12 pazienti al giorno, la terapia chelante per via endovenosa e il conseguente monitoraggio dell'efficacia e degli eventuali effetti collaterali, per il quale il paziente è attentamente seguito e sollecitato personalmente nel caso di sua defezione dai controlli.

Per affrontare le complicità, il Centro si avvale inoltre dell'operato di una cardiologa. Per monitorare la terapia a base di deferasirox in uso anche per i pazienti al di sotto dei cinque anni, che non vengono sottoposti alla risonanza magnetica nucleare, il Centro si avvale della metodica SQUID, inviando i piccoli a Torino. Nell'Ambulatorio di Talassemia sono praticamente assistiti tutti i pa-

zienti, dal momento che i posti letto del Day Hospital sono dedicati alla terapia trasfusionale e non alla diagnostica.

### LE CRITICITÀ

Il Centro non può avvalersi di una équipe multidisciplinare e le varie consulenze esterne finiscono per non essere perfettamente coordinate.

Vi sono difficoltà ad utilizzare il Day Hospital per i bambini a fini diagnostici ed organizzarlo in modo che i piccoli pazienti non siano costretti a lunghe attese.

Si conferma quanto sia controproducente il tentativo di trattare i pazienti affetti da Talassemia in Unità pluridisciplinari senza reparti dedicati.

Un altro problema consiste nella procedura burocratica che impone a coloro che hanno fatto l'indagine di screening di presentare, per poter avere la consulenza, una richiesta del medico curante con un codice d'essenziale specifico, del quale molto spesso i medici non sono a conoscenza.

Dal punto visto logistico, la sala trasfusioni non è sufficientemente ampia per ospitare tutti i pazienti e non permette di separare gli spazi dedicati ai bambini da quelli frequentati dai pazienti adulti, ad evidente detrimento della privacy di entrambi.

L'inesistenza di posti letto dedicati ai casi d'urgenza di pazienti talassemici adulti costituisce inoltre un ulteriore problema, dal momento che spesso i pazienti sono costretti ad essere ricoverati in strutture dove i molteplici aspetti della patologia talassemica non sono perfettamente conosciuti.

## Centro di Talassemia, U.O. a valenza dipartimentale di Talassemia, P.O. S. Luigi - S. Currò, "A.R.N.A.S. Garibaldi, S. Luigi- S. Currò, Ascoli Tomaselli", Catania

Responsabile: Dott. Vincenzo Caruso

### DA QUASI MEZZO SECOLO AL SERVIZIO DEI PAZIENTI EMOGLOBINOPATICI

#### PROBLEMI

- Mancanza di posti in degenza ordinaria
- Elevato indice occupazionale in Day Hospital
- Alta percentuale di inappropriata dei ricoveri

#### PUNTI DI FORZA

- Attivazione di un percorso di qualità certificata
- Attività di consulenza genetica
- Disponibilità di risonanza magnetica entro l'anno
- Informatizzazione della cartella clinica

#### IL CENTRO

Istituito nel 1962 dall'Associazione Nazionale per la lotta contro le Microcitemie in Italia (con sede a Roma) presso l'Ospedale Garibaldi, il Centro è stato diretto dal professor Antonino Leocata fino al 1988, il quale, nel 1984, ha inaugurato al suo interno il primo Day Hospital della struttura ospedaliera e nel 1987 ha realizzato l'istituzionalizzazione del Centro come "Servizio per la diagnosi e cura di Talassemia". Nel 1989 la responsabilità del Centro è passata al dottor Carmelo Magnano, che si è adoperato per l'istituzione dell'Unità Operativa di Talassemia aggregata alla Pediatria e ne ha curato, nel 2005, il trasferimento presso il Presidio Ospedaliero "S. Luigi-Currò".

Dal 2006 ha acquisito valenza dipartimentale e nel 2007 ha iniziato il percorso per l'acquisizione della certificazione di qualità. È previsto a breve il ritorno all'Ospedale Ga-

ribaldi, presso l'ex-padiglione di Pediatria. L'organico contempla 4 medici tra i quali un Dirigente Responsabile, un Dirigente Biologo, un Tecnico di laboratorio, una Caposala, quattro Infermieri Professionali e due Assistenti socio-sanitari.

Il Day Hospital del Centro è attivo 5 giorni alla settimana dalle 8 alle 16.45; nel periodo scolastico è programmato un turno pomeridiano per evitare che i ragazzi siano costretti ad assentarsi dalla scuola. Nel 2009 i pazienti in cura sono stati 195 e sono stati eseguiti 4.673 accessi in Day Hospital, con un indice di ospedalizzazione del 107%.

L'équipe multidisciplinare si avvale di consulenze in Cardiologia, Epatologia, Endocrinologia, Ortopedia, Ginecologia e del supporto psicologico fornito da un'assistente sociale.

Al 31 maggio 2010 gli accessi erano 1.558 contro i 1.932 dello stesso periodo

### PAZIENTI ASSISTITI NEL 2009 SUDDIVISI PER PATOLOGIA: 195

Talassemici <i>Major</i>	<b>107</b>
Talassemici Intermedi	<b>66</b>
Talassodrepanocitici	<b>21</b>
Drepanocitici	<b>1</b>

### ORGANIZZAZIONE

Attività	<b>5 giorni la settimana</b>
Orario	<b>8.00 - 16.45</b>
DH trasfusionale per Emoglobinopatici	
DH non trasfusionale per Emoglobinopatici	

### ORGANIGRAMMA DEL CENTRO

Dirigente Medico responsabile	<b>1</b>
Dirigenti Medici	<b>3</b>
Dirigente Biologo	<b>1</b>
Tecnico di Laboratorio	<b>1</b>
Capo Sala	<b>1</b>
Infermieri Professionali	<b>4</b>
Assistenti Socio-sanitari	<b>2</b>
Consulenti	<b>6</b>

dell'anno precedente e il valore atteso a fine anno è di 3.740, essendo stati eliminati quelli impropri al Day Hospital. Il Centro utilizza *Webthal*, una cartella clinica computerizzata dedicata alla Talassemia.

## LE ATTIVITÀ

### Prevenzione e diagnosi

Nel 2009 il laboratorio di screening del Centro, che opera in sinergia con l'ambulatorio di Consulenza Genetica, ha effettuato 1.625 indagini, individuando 3 coppie a rischio. Negli anni precedenti il Centro ha fattivamente collaborato alle campagne provinciali e regionali di prevenzione nelle scuole.

Per quanto riguarda lo studio del DNA è attiva una collaborazione con l'Azienda Policlinico "Vittorio Emanuele" di Catania e con il laboratorio del Centro regionale di riferimento dell'ospedale "Villa Sofia - V. Cervello" di Palermo per la diagnosi prenatale delle coppie a rischio e di casi particolari.

### Terapia

Dal 2010 il Centro utilizza preferenzialmente le emazie concentrate e prefiltrate, procedendo alla filtrazione, seguendo la raccomandazione della TIF (Federazione Internazionale Talassemia). Per la Drepanocitosi invece è utilizzato uno scambio eritrocitario manuale laddove c'è l'indicazione alla terapia trasfusionale. È in corso di osservazione il trattamento di 3 pazienti con terapia di combinazione per epatite cronica attiva HCV-correlata: dopo tre mesi, pur comportando un importante accumulo di ferro, si è prodotta una negativizzazione dell'esame. Presso l'ambulatorio viene eseguito il monitoraggio della terapia con deferiprone e le prove di compatibilità pretrasfusionale. Vengono inoltre monitorate le

terapie marziali E.V., il decorso delle anemie emolitiche e il follow-up dei pazienti sottoposti al trapianto delle cellule staminali e di coloro che hanno eseguito la splenectomia.

### Ricerca e Sperimentazione

Il Centro ha partecipato e partecipa ai trial multicentrici randomizzati su L1 e L1-Desferal sequenziale per la disponibilità di una nuova formulazione per uso pediatrico e ha realizzato numerosi studi sui chelanti orali. Dal maggio del 2006 è inserito nel Network MIOT, ma la scomparsa del software ha di fatto impedito fino a tutt'oggi l'esecuzione delle risonanze. È in corso un piccolo progetto di ricerca sanitaria in fase pre-clinica sulla prevenzione secondaria delle complicanze d'organo nelle emoglobinopatie mediante il potenziamento di tecniche alternative di *imaging* e uno studio sulla diagnosi di cardiopatia talassemica mediante densitometria acustica.

## LE CRITICITÀ

La maggiore difficoltà è quella di coniugare gli obiettivi aziendali e regionali, essenzialmente finalizzati all'abbattimento della spesa, con l'applicazione delle linee guida per la Talassemia, necessariamente rigide e non derogabili. Rispetto alle indicazioni di politica economica dell'Azienda Ospedaliera nella quale l'Unità Operativa è inserita e alle norme regionali, risulta necessario razionalizzare i posti letto, non superare il 100% di indice occupazionale e ridurre la percentuale di inappropriata dei ricoveri in regime di Day Hospital, trasferendo in regime ambulatoriale i casi appropriati. Altro obiettivo da raggiungere è quello di mantenere, se non incrementare, il livello delle prestazioni ambulatoriali.

provincia di

# MESSINA

- Centro di Talassemia, U.O.C. di Genetica e Immunologia Pediatrica  
A.O.U. Policlinico "G. Martino"- MESSINA
- Centro di Talassemia, U.O.S. di Microcitemia, P.O. S. Agata di Militello  
ASP5 - MESSINA





## Centro di Talassemia, U.O.C. di Genetica e Immunologia Pediatrica, A.O.U. Policlinico "G. Martino", Messina

*Responsabile:* Prof. Carmelo Salpietro

### UNA REALTÀ DEDICATA, MA SI PUÒ FARE DI PIÙ

#### PROBLEMI

- Necessità d'implementazione della pianta organica
- Gestione informatizzata dei follow-up

#### PUNTI DI FORZA

- Struttura dedicata: due medici si occupano esclusivamente di pazienti talassemici
- Presenza di un laboratorio di Microcitemia
- Esami molecolari dei geni della Talassemia beta

#### IL CENTRO

L'Unità Operativa Complessa ha preso il posto della ex 1ª Clinica Pediatrica dell'Università di Messina; al suo interno è operativa una Sezione di Microcitemia, suddivisa in un'area clinica e in un'area di laboratorio. L'area clinica si avvale di un Responsabile e di un Medico, esentati dai turni sia di guardia sia di reperibilità per potersi dedicare integralmente ai malati talassemici, affiancati da un Contrattista, 4 Infermieri, un Assistente socio-sanitario e un Amministrativo.

#### LE ATTIVITÀ

Il Centro ha in cura 103 pazienti, dei quali la maggioranza è affetta da Talassemia *Major* (57) che presentano un buon grado di integrazione sociale e psicologica. Fra le donne in cura, 7 hanno avuto 11 gravidanze, delle quali 4 spontanee e 7 indotte,

e hanno dato alla luce 8 bambini. Fra i pazienti uomini, sono 11 coloro che sono diventati padri.

#### Prevenzione

Dal punto di vista delle attività di prevenzione, il Centro esegue regolarmente attività di screening e di indagine molecolare, mostrando un trend in aumento negli ultimi anni: dai 409 esami di screening eseguiti nel 2008, si è passati a 616 nel 2009 e a 379 nel primo semestre 2010.

Dal 2008 al giugno 2010 sono state individuate 12 coppie a rischio, mentre gli esami molecolari per la Talassemia beta, per l'alfa e la delta eseguiti nel 2009 sono stati 171. Tali indagini hanno consentito di individuare una nuova mutazione, successivamente divenuta oggetto di studio congiunto dei gruppi di lavoro del professor Giambona e

PAZIENTI ASSISTITI SUDDIVISI PER PATOLOGIA NEL 2009: 103

Talassemici <i>Major</i>	57
Talassemici Intermedi	35
Talassodrepanocitici	7
Drepanocitici	4

MAPPA ESAMI

	2008	2009	1° semestre 2010
Num. indagini di screening eseguite	409	616	379
Num. coppie a rischio identificate	6	4	2
Num. indagini molecolari	154	171	95

SPAZI DELLE ATTIVITÀ DEL CENTRO

Accettazione
Medicheria
Sala medici
1 sala trasfusioni con 4 poltrone e 3 letti
1 stanza con letto e poltrona
1 stanza con 2 letti e 2 poltrone

del professor Maggio, i cui esiti sono stati pubblicati su una rivista specialistica di risonanza internazionale.

### Terapia

L'attività terapeutica del Centro, pur non avvalendosi di una équipe multidisciplinare specificamente dedicata, può basarsi su una rete di competenze all'interno del Policlinico di Messina costruita negli anni.

Nello specifico, può contare sulle consulenze nell'ambito delle specializzazioni di Cardiologia, Ginecologia, Endocrinologia, Ortopedia e Psicologia, con specialisti differenziati a seconda si tratti di pazienti adulti o di bambini.

Il Centro partecipa al Progetto MIOT e mantiene un rapporto di fattiva collaborazione con le associazioni di pazienti e di volontariato.

### Ricerca e Sperimentazione

Le attività terapeutiche svolte dal Centro sono state oggetto di numerose pubblicazioni scientifiche internazionali; nello specifico, gli effetti della terapia a base di idrossiurea nei pazienti affetti da Talassemia intermedia, le risultanze del trattamento a base di deferiprone nella Talassemia *Major*, il trattamento a base di rituximab nella fase post-trapianto midollare di un bambino affetto da Sindrome di Omenn, la genotossicità nei pazienti politrasfusi trattati con terapia chelante.

Per ciò che attiene alle attività di laboratorio, numerose evidenze sono state pubblicate relativamente alla Talassemia alfa e beta, con particolare attenzione all'analisi molecolare dei geni, alle mutazioni dell'epcidina nei pazienti con sovraccarico di ferro in terapia chelante, allo stato del feto e della madre nelle gravidanze delle

donne con  $\beta$ -Talassemia *Major*.

### LE CRITICITÀ

Il Centro potrebbe giovare dell'attività dedicata di altre 4 figure professionali, un Medico, un Infermiere, un Assistente sociale e un Operatore che sappia informatizzare i risultati delle attività in modo da gestire con maggiore efficienza e tempestività il follow-up dei pazienti.

## Centro di Talassemia, U.O.S. di Microcitemia P.O. S. Agata di Militello, ASP5, Messina

Responsabile: Dott. Gaetano Roccamo

### ULTIMI GIORNI COME UNITÀ OPERATIVA SEMPLICE

#### PROBLEMI

- Pianta organica insufficiente
- Spazi operativi inadeguati e non collegati tra loro
- Difficoltà di gestione delle urgenze in ambito ambulatoriale
- Difficoltà di monitoraggio del decorso clinico del paziente

#### PUNTI DI FORZA

- Presenza di un Ambulatorio di Ematologia
- Diffusa attività nel territorio di educazione alla salute nel campo delle talassemie
- Assistenza globale ai pazienti

#### IL CENTRO

Il Centro è stato istituito con Delibera Regionale nel 1985. L'attuale organico, alla luce dei nuovi atti aziendali, non giustifica la permanenza della struttura come Unità Operativa Semplice e si prevede l'aggregazione ad altri Reparti.

#### LE ATTIVITÀ

Il Centro si occupa di prevenzione della Talassemia e delle emoglobinopatie, di terapia e monitoraggio delle emoglobinopatie ereditarie, di terapie di supporto per malattie ematologiche e svolge attività di consulenza per altri reparti. È attivo inoltre l'Ambulatorio di Ematologia, particolarmente strategico considerato che la zona nebroidea, con un'utenza di oltre 80.000 abitanti, è stata purtroppo un'area che non ha ricevuto adeguata attenzione dal punto di vista degli interventi di prevenzione e cura relativi alla Talassemia *Major*.

#### Prevenzione e Diagnosi

Obiettivo primario del Centro è l'educazione alla salute, avendo come target privilegiato la popolazione scolastica dell'ultimo anno degli Istituti di istruzione secondaria.

Presso il Servizio Immunotrasfusionale sono effettuati circa 800 screening l'anno, che hanno evidenziato nel territorio nebroideo una prevalenza intorno al 6% di eterozigosi per emoglobinopatie ereditarie.

Le coppie a rischio genetico individuate sono mediamente 2-3 l'anno. L'attività diagnostica viene completamente svolta dal personale medico, riducendo le analisi cromatografiche a 1-2 sessioni/settimana, al di fuori degli orari dedicati all'assistenza ai pazienti.

Nel settore di Ematologia, i pazienti trattati sono 23 e nel 2009 sono state effettuate 12 diagnosi maggiori: la conferma immunofenotipica e i cicli chemioterapici sono eseguiti

**PAZIENTI ASSISTITI NEL 2009 SUDDIVISI PER PATOLOGIA: 60**

Talassemici <i>Major</i>	<b>19</b>
Talassemici Intermedi	<b>27</b>
Talassodrepanocitici	<b>12</b>
Drepanocitici	<b>2</b>

**ATTIVITÀ DI PREVENZIONE**

ANNO	Coppie a rischio genetico individuate negli ultimi anni
<b>2006</b>	2
<b>2007</b>	3
<b>2008</b>	0
<b>2009</b>	3

**ORGANIGRAMMA DEL CENTRO**

Medici	<b>2</b>
Infermieri Professionali	<b>1</b>
Biologi	-
Tecnico di Laboratorio	-
Ausiliario	<b>1</b>

presso la U.O.C. di Ematologia del P.O. di Taormina.

### Terapia

L'attività clinica è svolta nel Day Hospital, con due posti letto, attivo sei giorni su sei: il sabato l'attività si svolge nel Reparto di Cardiologia ed è dedicata all'Ematologia, alle sedute cromatografiche, all'attività di studio, di statistica, di aggiornamento, di valutazione dei percorsi e delle attività, e amministrativa in genere. Per quanto riguarda il controllo di gestione aziendale, nel 2008 i posti sono stati utilizzati al 144% e nel 2009 al 161%, con una proiezione per il 2010 che indica un ulteriore, sensibile aumento.

I pazienti emoglobinopatici seguiti sono 60, dei quali la maggioranza (27) sono affetti da Talassemia intermedia. Il Centro gode di autosufficienza negli emoderivati.

Dal punto di vista dell'assistenza globale dei pazienti, il Centro si avvale anche di altre risorse, quali l'Ospedale di Patti della ASP Messina, dove viene eseguita con cadenza quasi annuale la densitometria e il Policlinico di Palermo per la risonanza magnetica T2\*, in qualità di membro del Progetto MIOT.

Per le patologie epatiche concomitanti collabora invece con il Policlinico di Messina. Per le indagini fenotipiche all'inizio dei cicli di chemioterapia dei pazienti ematologici, la struttura si appoggia al Reparto di Ematologia di Taormina, anch'esso afferente alla ASP di Messina.

### LE CRITICITÀ

Fino al 2008 il Centro disponeva di locali autonomi, strutturalmente e funzionalmente idonei ma, con l'inizio dei lavori di adeguamento dell'ospedale, il reparto ha subito una pesante disarticolazione strutturale.

Attualmente il settore clinico utilizza due stanze del Reparto di Cardiologia, con notevoli difficoltà di coesistenza data la diversa tipologia di target di pazienti e di metodologia lavorativa, e il settore di diagnostica, ovvero un laboratorio autonomo e dedicato, si svolge in una stanza sita presso il Servizio Immunotrasfusionale, all'estremità opposta dell'ospedale.

Infine, la mancanza di informatizzazione delle cartelle cliniche e l'obbligo della trasmissione delle stesse entro il 15° giorno del mese successivo alla chiusura trimestrale dello SDO, disposta dal medesimo D.A. 1150/09, comporta l'apertura di 4 cartelle cliniche annuali per lo stesso paziente, procedimento che impedisce un agevole monitoraggio del decorso del paziente durante l'anno, rendendo difficile il reperimento dei dati pregressi.

# 4. I diritti possibili





## I diritti possibili

---

### INDENNITÀ DA TRASFUSIONI

#### Le norme a favore dei pazienti con emoglobinopatie



#### Legge 25 febbraio 1992, n. 210

*"Indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati"*  
**modificata e integrata dalla Legge 25 luglio 1997, n. 238**

#### CONDIZIONI DI APPLICABILITÀ

Il diritto al beneficio prevede:

- il riconoscimento del nesso causale, necessario per mettere in relazione l'evento del danno con il danno conseguito;
- la tempestività dell'istanza;
- l'ascrivibilità tabellare, per la classificazione del danno.

#### BENEFICIARI

Tra i beneficiari di questa legge vi sono i soggetti danneggiati da epatite post-trasfusionale, distinti tra **politrasfusi** e **trasfusi occasionali**. Prevede anche altre categorie di soggetti come gli operatori sanitari che durante il servizio hanno contratto l'HCV per contagio con sacche di soggetti infetti o per contagio con i soggetti stessi e può prevedere anche il diritto all'indennizzo per il contagio da coniuge e durante la gestazione.

#### DOCUMENTAZIONE

##### **Soggetti politrasfusi:**

- la scheda informativa, redatta da un medico della struttura sanitaria pubblica presso la quale l'interessato è in cura, firmata e timbrata, nella quale sono indicati i danni relativi alle trasfusioni, con i periodi in cui sono state effettuate e la prima positività al virus.

##### **Soggetti danneggiati per trasfusione occasionale:**

- le cartelle cliniche complete relative alle avvenute trasfusioni;
- la documentazione sanitaria contenente la diagnosi d'infezione con indicazione della data del primo accertamento di positività;
- gli esami ematochimici tra l'evento trasfusionale e la prima positività al virus;
- eventuali ricoveri tra evento trasfusionale e l'accertamento di positività.

## TERMINI DI PRESENTAZIONE

I termini per la presentazione dell'istanza previsti dal Ministero della Salute sono **tre anni** per danni da vaccinazioni ed epatiti post-trasfusionali e **dieci anni** per l'HIV, a decorrere da quando il soggetto viene a conoscenza del danno. La legge 210/92 prevedeva il termine di presentazione solo per danni da vaccinazione e HIV; ad integrazione, la successiva legge 238/97 (art. 1, comma 9) inseriva anche i casi di epatiti post-trasfusionali, mantenendo però il termine di 3 anni. Con sentenza della Corte di Cassazione n. 6500 del 23 aprile 2003, per il caso di epatiti post-trasfusionali verificatesi prima delle modifiche introdotte dalla legge n. 238/97, **deve ritenersi operante l'ordinario termine di prescrizione decennale.**

## ISTRUTTORIA

Nel caso di trasfusioni effettuate successivamente all'obbligo dei controlli virologici sulle sacche donate, è necessario inoltrare alla direzione sanitaria dell'azienda ospedaliera, ovvero ai centri trasfusionali, le notizie relative ai donatori con l'invito a nuovo accertamento, considerato il possibile periodo di silenzio del virus. Terminata l'istruttoria, la pratica viene trasmessa alla Commissione Medico Ospedaliera (C.M.O.) che:

- si occupa dell'invito a visita;
- effettua gli accertamenti strumentali ed ematologici;
- redige un verbale nel quale indica gli accertamenti eseguiti, formula il giudizio diagnostico sull'infermità riscontrata, esprime il proprio parere sul nesso causale tra trasfusione e infermità e la classifica secondo una tabella di tipo militare.

Completata l'istruttoria della pratica ed accertata la sussistenza dei requisiti soggettivi ed oggettivi, essa è trasmessa, in fotocopia, alla C.M.O. territorialmente competente che, a sua volta, la trasmette con le proprie valutazioni all'Azienda Sanitaria. In Sicilia, essendo una Regione a Statuto speciale, la pratica viene poi trasmessa al Ministero della Salute.

## LIMITI DI APPLICABILITÀ

- L'indennizzo consiste in un assegno non reversibile stabilito dalla Tabella B allegata alla Legge 29 aprile 1976 n. 177 e succ. modifiche, relativa al trattamento privilegiato dei dipendenti statali che per infermità o lesioni dipendenti da fatti di servizio abbiano subito menomazioni dell'integrità personale in base alla Tabella A del D.P.R. 30 dicembre 1981, n. 834;
- la Tabella A ha scarsa considerazione dei deficit funzionali degli organi interni, essendo d'ispirazione militare e formulata prima del riconoscimento delle infermità in oggetto come l'HIV, ufficiale dal 1985, e del virus dell'epatite C, scoperto nel 1989.

## RICORSO

Avverso il giudizio della C.M.O. l'interessato può presentare ricorso, inviandolo al Ministero della Salute entro il **termine di 30 gg** dalla notifica del giudizio (art. 5 Legge 210/92).

## Riconoscimento dell'invalidità civile

### BENEFICIARI

#### **Legge 30 marzo 1971, n. 118**

*"Conversione in Legge del D.L. 30 gennaio 1971, n. 5 e nuove norme in favore dei mutilati ed invalidi civili"*, **pubblicata nella G.U. n. 82 del 2 aprile 1971.**

L'art. 2 definisce gli invalidi civili: «i cittadini affetti da minorazioni, congenite o acquisite [...], che abbiano subito riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore ad 1/3». Invalido civile è anche il minore di 18 anni o l'ultrasessantacinquenne che abbia difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età, necessitando di assistenza personale continuativa.

### CONDIZIONI

#### **Legge 11 febbraio 1980, n. 18**

*"Indennità di accompagnamento agli invalidi civili totalmente inabili"*, **pubblicata nella G.U. n. 44 del 14 febbraio 1980.**

Individua le condizioni per l'indennità nell'impossibilità a deambulare senza aiuto permanente di accompagnatore e nell'incapacità a compiere gli atti quotidiani della vita senza continua assistenza. La successiva circolare del Ministero del Tesoro n. 14 del 28 settembre 1992 chiarisce che:

- gli atti quotidiani della vita sono quegli atti semplici, basilari che servono alle esigenze della vita quotidiana: vestizione, nutrizione, igiene personale, acquisto dei cibi, confezionamento dei cibi, orientamento temporale e spaziale, e la conoscenza del valore del denaro;
- la funzione di deambulazione prevede lo sviluppo e la sintesi di vari apparati – visivo, muscolo-scheletrico, neuromuscolare, etc. – e quindi la compromissione, ai fini del riconoscimento dell'indennità, deve essere più rilevante.

### PRESUPPOSTI

#### **Legge 21 novembre 1988, n. 508**

*"Norme integrative in materia di assistenza economica agli invalidi civili, ai ciechi civili ed ai sordomuti"*, **pubblicata nella G.U. n. 277 del 25 novembre 1988.**

L'art. 1, comma 2, stabilisce che l'indennità di accompagnamento è concessa ai cittadini nei cui confronti sia stata accertata una inabilità totale (100%) per affezioni fisiche o psichiche e che presentino uno dei due presupposti indicati dalla Legge 11 febbraio 1980, n. 18,

sopra indicati. Il terzo comma dell'art. 1 specifica inoltre che «l'indennità di accompagnamento non è incompatibile con lo svolgimento di attività lavorativa ed è concessa anche ai minorati nei cui confronti l'accertamento delle prescritte condizioni sanitarie sia intervenuto a seguito di istanza presentata dopo il compimento del sessantacinquesimo anno di età».

### **D.lgs. 23 novembre 1988, n. 509**

*"Norme per la revisione delle categorie delle minorazioni e malattie invalidanti, nonché dei benefici previsti dalla legislazione vigente per le medesime categorie, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 26 luglio 1988, n. 291", pubblicata nella G.U. n. 278 del 26 novembre 1988.*

L'art. 6 specifica che «ai soli fini dell'assistenza sociosanitaria e della concessione dell'indennità di accompagnamento, si considerano mutilati ed invalidi i soggetti ultrasessantacinquenni che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età».

### **D.M. 5 febbraio 1992**

*"Approvazione della nuova tabella indicativa delle percentuali d'invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti", pubblicato nella G.U. n. 47 S.O. del 26 febbraio 1992.*

Contiene la nuova tabella indicativa e non tassativa della percentuale di invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti e **valuta il morbo di Cooley al 90%**.

## **Diritti sociali per le persone con disabilità**

### **Legge 5 febbraio 1992, n. 104**

*"Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate", pubblicata nella G. U. n. 39, S.O. del 17 febbraio 1992.*

È la norma che stabilisce i diritti sociali e il diritto all'integrazione delle persone cosiddette "handicappate". Secondo l'art. 3, l'handicap, la minorazione fisica o psichica dalla quale deriva uno svantaggio sociale o un'emarginazione, può manifestarsi come:

- difficoltà di apprendimento;
- difficoltà nella vita di relazione;
- difficoltà nell'integrazione lavorativa.

L'handicap non è uguale all'invalidità, dal momento che deve creare nel soggetto una difficoltà che si manifesta in uno dei tre ambiti sopracitati. La finalità della legge 104/92 era l'integrazione sociale del portatore di handicap e la realizzazione di quelle modifiche, in ambito sociale e lavorativo, che eliminassero le discriminazioni, alla luce dell'inviolabilità della persona umana dichiarata dall'art. 2 della Costituzione. Il comma 3 dell'art. 3 prevede che «qualora la minorazione, singola o plurima, abbia ridotto l'autonomia personale, correlata

all'età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione, la situazione assume connotazione di gravità». In questi casi, chi ha il riconoscimento di portatore di handicap grave ha delle priorità nei benefici riconosciuti rispetto agli altri soggetti portatori di handicap.

## Accesso al mondo del lavoro

**Legge 12 marzo 1999, n. 68**  
*"Norme per il diritto al lavoro dei disabili"*, pubblicato nel Supplemento Ordinario n. 57/L alla G.U. n. 57/L, S.O. del 23 marzo 1999.

Si applica:

- alle persone in età lavorativa affette da minorazioni fisiche, psichiche o sensoriali e ai portatori di handicap intellettivo, con riduzione della capacità lavorativa superiore al 45%;
- alle persone invalide del lavoro con grado di invalidità superiore al 33% (accertata dall'INAIL);
- alle persone non vedenti o sordomute;
- alle persone invalide di guerra, agli invalidi civili di guerra e alle persone invalide per servizio con minorazioni ascritte dalla I cat. alla VIII cat. (Tabelle T.U.).

Stabisce inoltre le procedure per il riconoscimento del diritto al collocamento mirato:

- riconoscimento dell'invalidità civile;
- accertamento delle condizioni di disabilità da parte della Commissione Medica dell'Azienda Sanitaria;
- iscrizione negli elenchi speciali;
- compilazione della scheda nella quale sono indicate le residue capacità del soggetto disabile e altri fattori concomitanti (persone a carico, reddito, etc.) eseguita dal Comitato Tecnico;
- formulazione della graduatoria unica pubblica di precedenza nell'avviamento lavorativo.

Le situazioni riconosciute di gravità determinano priorità nei programmi e negli interventi dei servizi pubblici.

**Decreto Legislativo 26 marzo 2001, n. 151**  
*"Testo unico delle disposizioni legislative in materia di tutela e sostegno della maternità e della paternità, a norma dell'articolo 15 della legge 8 marzo 2000, n. 53"*, pubblicato nella G.U. n. 96 del 26 aprile 2001, S.O. n. 93.

Introduce l'opportunità per la lavoratrice madre o il lavoratore padre di persona con handicap grave, che non deve trovarsi ricoverato a tempo pieno in istituto, di usufruire di 2 anni di congedo retribuito, scaglionati in diversi periodi nel corso degli anni, ma che possono anche essere concessi a richiesta dell'amministrazione e autorizzati per un periodo congruo.

## Benefici assistenziali e previdenziali

### Legge 28 dicembre 2001, n. 448

*"Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2002)", pubblicata nella G.U. n. 301, S.O. n. 1285, del 29 dicembre 2001.*

### Legge 24 dicembre 2003, n. 350

*"Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2004)", pubblicata nella G.U. n. 299, S.O. n. 196, del 27 dicembre 2003.*

La Finanziaria del 2002 ha previsto l'indennità annuale per i lavoratori affetti da Talassemia Major e Drepanocitosi che abbiano:

- anzianità contributiva di almeno 10 anni;
- età anagrafica di 35 anni.

Con la legge finanziaria del 2004, questo beneficio è stato esteso anche ai soggetti affetti da talassodrepanocitosi e Talassemia intermedia in trattamento trasfusionale o con idrossiurea.

La richiesta va presentata alla sede INPS territorialmente competente e deve contenere:

- un certificato da cui emerge l'infermità sofferta e la malattia di cui soffre il soggetto;
- la documentazione sanitaria che attesta l'anzianità contributiva.

L'importo è cumulabile con la retribuzione da lavoro dipendente, con il reddito da lavoro autonomo e con quello derivante da qualsiasi prestazione pensionistica ed è pari al trattamento minimo delle pensioni dei lavoratori dipendenti.

### Circolare INPS n. 29/2002 Benefici economici

- assegno mensile di invalidità concesso ai soggetti invalidi con percentuale che va dal 74 al 99%;
- pensione di invalidità per i soggetti con riduzione assoluta della capacità lavorativa al 100%;
- indennità di frequenza a favore dei minori;
- indennità di accompagnamento per impossibilità di deambulazione autonoma o per necessità di assistenza continua.

### D.M. 5 febbraio 1992 Benefici contributivi

Il soggetto che ha una riduzione della capacità lavorativa superiore al 74%, per ogni anno di attività espletata in un'attività pubblica, privata o di qualsiasi tipo, ha diritto a due mesi di contribuzione figurativa, che può essere cumulata negli anni, a partire da quando ha avuto il riconoscimento dell'invalidità civile, fino a un periodo complessivo di cinque anni.

### Legge Regionale 20/90

*con successive modifiche e integrazioni*

*Indennizzo e Vitalizio mensile per i pazienti talassemici siciliani*

# 5. Il lavoro





## Il lavoro

---

La Costituzione della Repubblica Italiana pone a fondamento della Repubblica il lavoro e prevede esplicitamente la tutela delle opportunità di occupazione per i non totalmente abili o inabili. Questo principio si è tradotto già nel 1968 nella Legge 356 che regolamentava questo diritto. Nel '99 questa legge è stata sostituita dalla famosa legge "Diritto al lavoro dei disabili", la 68/99, che ha come finalità la promozione dell'inserimento e dell'integrazione lavorativa dei soggetti disabili tra i quali rientrano anche le situazioni genetiche di Talassemia, Drepanocitosi.

Con la legge 68 si è affermato il principio del collocamento mirato, ovvero il collocamento lavorativo del disabile attraverso un'attenta valutazione delle capacità residue in relazione alla disabilità prevedendo, ove necessario, percorsi di formazione, di stage e tutoraggio aziendale. L'aspetto innovativo della legge è proprio la considerazione della persona disabile come "lavoratore": non si valuta più ciò che il soggetto non è in grado di fare, ma si punta a valorizzare la sua abilità residua, quello che può produrre; si considera cioè prima di tutto la persona e poi il suo handicap. Chi sono i beneficiari di questa legge?

La prima condizione è quella di essere persone disoccupate, affette da minorazioni fisiche o sensoriali, con una percentuale di diminuzione della capacità lavorativa superiore al 45%. Questa minorazione viene accertata dalle competenti commissioni di invalidità civile. Vengono poi le persone invalide sul lavoro, con grado di invalidità superiore al 33%, accertata dall'Inail. I non vedenti, con cecità assoluta o residuo visivo non superiore a un decimo a entrambi gli occhi con eventuale correzione, le persone sorde. Infine gli invalidi di guerra, gli invalidi civili e per servizio.

Per accedere ai benefici previsti dalla legge 68 le persone affette da queste disabilità devono iscriversi presso l'apposito elenco, tenuto presso l'Ufficio Provinciale del Lavoro, e vengono poi inserite in una graduatoria unica sulla base del punteggio risultante dagli elementi e criteri stabiliti dal decreto DPR 246 del 97.

I criteri identificati per la graduatoria sono:

- l'anzianità di iscrizione nelle liste di collocamento obbligatorio;
- la condizione economica;
- il carico familiare;
- il grado di invalidità.

Tramite questi quattro criteri vengono attribuiti i punteggi determinanti ai fini dell'avviamento al lavoro.

Ogni azienda, a seconda dell'organico, ha l'obbligo o la facoltà di assumere un determinato numero di lavoratori attingendo a questo elenco.

Questa quota di lavoratori è detta quota di riserva e la sua obbligatorietà dipende dalle dimensioni dell'azienda o dell'ente.

Le aziende con meno di 15 dipendenti non hanno l'obbligo di assumere, da 15 a 35 possono assumere con richiesta nominativa, attingendo sempre dall'elenco che si trova all'Ufficio Provinciale del Lavoro.

Le aziende con un numero di dipendenti compreso tra 36 e 50 dipendenti, possono fare due tipi di chiamata: una nominativa, quindi a discrezione, l'altra numerica. In questo caso l'azienda fa richiesta di avviamento di una unità e indica la qualifica che deve rivestire: sarà poi l'Ufficio del Lavoro che, in base alla graduatoria e alla qualifica richiesta, individuerà la persona e provvederà al suo avviamento al lavoro.

Per le aziende con oltre 50 dipendenti la percentuale della quota di riserva è del 7%: il 60% di questi lavoratori è assunto con chiamata nominativa, il 40% con chiamata numerica.

Il collocamento mirato permette all'azienda di stipulare delle convenzioni con l'Ufficio provinciale del lavoro, con la possibilità sia di stabilire il periodo temporale entro il quale effettuare le assunzioni sia di scegliere il lavoratore da assumere. Dal canto suo, il lavoratore verosimilmente già conosce il datore di lavoro e il suo inserimento lavorativo sarà più facile. Di fatto le convenzioni rese possibili dal collocamento mirato sono dei veri e propri percorsi di graduale inserimento della quota d'obbligo di disabili.

Questi percorsi impongono all'azienda uno stretto rispetto dei termini e le mettono in carico la responsabilità di calibrare gli inserimenti su mansioni semplici o raggiungibili mediante l'utilizzo di specifici percorsi formativi. In tal modo, le aziende che hanno aderito a tali programmi potranno ricercare, individuare nel periodo concordato e con l'appoggio degli operatori dell'Ufficio Provinciale del Lavoro i lavoratori in possesso delle capacità o abilità potenziali necessarie per un possibile inserimento nell'organico. Tutto questo si è dimostrato utile sia per il lavoratore in termini di soddisfazione professionale e di integrazione lavorativa, sia per il datore di lavoro sotto il profilo della produttività.

Vi sono due tipi di convenzioni che può utilizzare il datore di lavoro. Quella indicata dall'art. 11, che gli permette di scegliere qualsiasi tipologia di disabile, purché sia iscritto negli elenchi. La convenzione prevista dall'art. 13 della legge consente al datore di lavoro di fruire di agevolazioni per le assunzioni, ma in questo caso i disabili devono avere una riduzione della capacità lavorativa compresa tra il 67 e il 79%.

# 6. L'isola della speranza: storie e scenari della ricerca sulle emoglobinopatie





## L'isola della speranza: storie e scenari della ricerca sulle emoglobinopatie

### TALASSEMIA E DREPANOCITOSI: LO STATO DELL'ARTE DELLE TERAPIE

**Dott. Paolo Rigano**, U.O.C. Ematologia II con Talassemia, P.O. V. Cervello,  
A.O. Ospedali Riuniti "Villa Sofia - V. Cervello", Palermo

**Dott. Aurelio Maggio**, Coordinatore Rete regionale Centri di Talassemia,  
Direttore U.O.C. Ematologia II con Talassemia, P.O. V. Cervello, A.O. Ospedali Riuniti  
"Villa Sofia - V. Cervello", Palermo

*La terapia chelante, l'evoluzione delle metodologie diagnostiche e i progressi nel trattamento delle complicanze hanno migliorato radicalmente aspettativa e qualità di vita dei pazienti talassemici. Il sovraccarico di ferro oggi non è più il problema principale, grazie all'efficacia dei farmaci chelanti e all'impiego della risonanza magnetica per individuare i depositi di ferro. La terapia trasfusionale ha raggiunto altissimi livelli di sicurezza. Terapia sequenziale dei ferrochelanti, crisi falcemiche e incremento dell'emoglobina fetale i nuovi obiettivi delle ricerche che coinvolgono anche i centri siciliani.*

L'aspettativa e la qualità di vita dei talassemici sono migliorate radicalmente negli ultimi anni. I fattori che hanno maggiormente contribuito a questo nuovo scenario sono stati l'affinamento della terapia chelante, insieme all'introduzione di metodiche diagnostiche per identificare la siderosi cardiaca e ai progressi scientifici nel trattamento delle complicanze.

Già nel 2004, era evidente che i pazienti delle coorti più giovani, ovvero quelli che avevano usufruito sin da piccoli delle nuove terapie per la Talassemia, avevano una sopravvivenza molto più lunga di quella degli altri pazienti.

Nel 2003, per la prima volta nella storia della Talassemia, la principale causa di morte è stata individuata nelle infezioni e non più nella siderosi: i decessi per sovraccarico di ferro si sono ridotti in misura drastica. Questo evidenzia come sia cambiata oggi la capacità di chelare il ferro e quanto sia fondamentale, per poter agire in modo adeguato, stabilire con la risonanza magnetica un eventuale sovraccarico marziale.

L'introduzione della risonanza magnetica T2\*, un evento storico che ha cambiato la diagnostica: l'invenzione del software che consente di controllare i depositi cardiaci di

#### MIGLIORAMENTO DELLA SOPRAVVIVENZA E DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI CON TALASSEMIA MAJOR

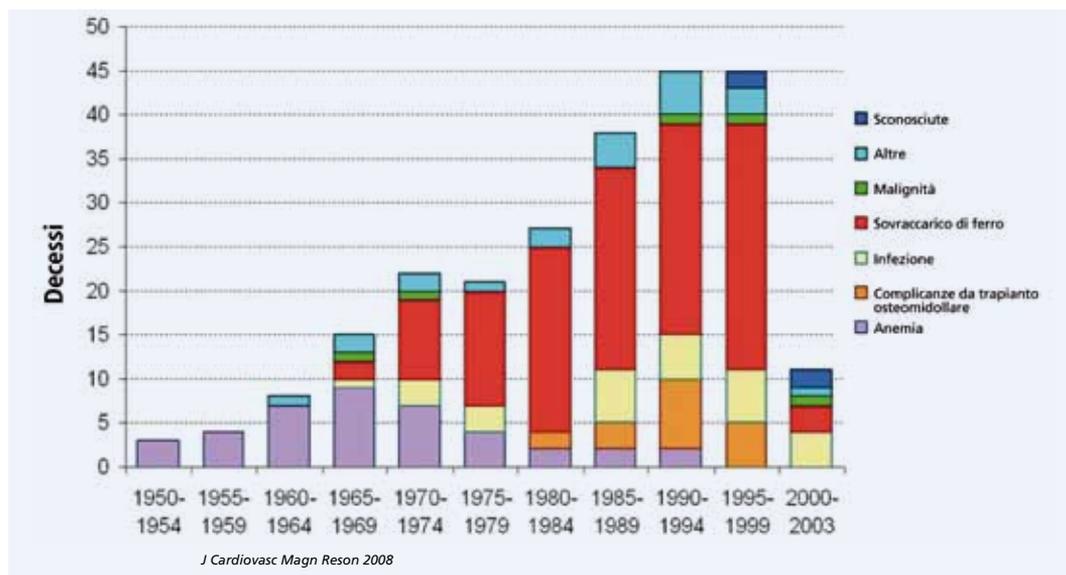
Miglioramento della terapia chelante

Introduzione di metodiche che possono identificare con accuratezza la siderosi cardiaca ( MRI T2\*)

Progressi scientifici nel trattamento delle complicanze

## INCREMENTO DELLA SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTI CON TALASSEMIA MAJOR NEL REGNO UNITO GRAZIE ALLA RISONANZA MAGNETICA CARDIOVASCOLARE T2\*

B Model et al.



ferro ha rappresentato una svolta nella strategia della terapia della Talassemia. Oggi si può arrivare a calcolare non solo qual è il sovraccarico globale nel cuore, ma anche com'è distribuito in questo organo e questo ci può dare indicazioni importanti per capire quali pazienti siano a rischio di sviluppare una cardiopatia.

Ancora: è aumentata la sicurezza della terapia trasfusionale, che è ormai una procedura standardizzata: la possibilità di contrarre un'infezione da HIV o HCV è 1 su 1 milione. Le trasfusioni comportano rischi sensibilmente inferiori a quelli cui va incontro chi assume penicillina o si sottopone ad un intervento di colecistectomia o tonsillectomia, dove i casi letali sono 1 su 10.000-30.000.

Altro fattore che sta modificando il quadro è la compliance dei pazienti, in

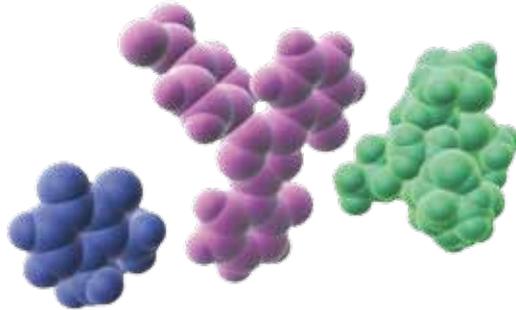
passato punto debole della terapia chelante. Da alcuni importanti studi, uno dei quali è attualmente in corso presso il reparto di Ematologia II dell'Ospedale V. Cervello di Palermo, sappiamo che non si arriva mai ad una compliance del 100%: il miglior risultato raggiunto è intorno al 60-70%.

È ovvio che maggiore è la facilità nell'assunzione del farmaco, più alta è la compliance raggiungibile. Il miglioramento della compliance è, quindi, uno degli indicatori che ci aiutano a capire il progresso delle terapie.

Oggi disponiamo di ben tre farmaci importantissimi per la chelazione, **deferoxamina**, **deferiprone** e **deferasirox**, che ci consentono di spaziare terapeuticamente e di mettere a punto cure personalizzate.

## CHELANTI IL FERRO

139 DEFERIPRONE – 373 DEFERASIROX – 560 DEFEROXAMINA



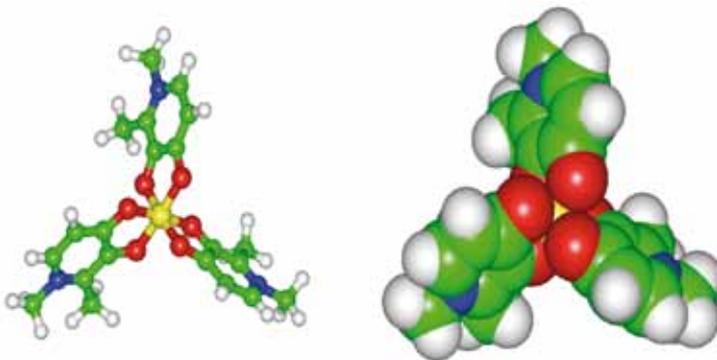
**Deferoxamina** è un farmaco tuttora molto utile, anche se solleva problemi di compliance, per via delle modalità di assunzione, estremamente fastidiose per il paziente. Studi recenti hanno confermato come la deferoxamina sia in grado di rimuovere il ferro cardiaco.

Il **deferiprone**, introdotto circa 15 anni fa, ha rappresentato una svolta, in quanto può essere assunto per via orale. Questo farmaco ha come principio attivo una molecola molto piccola, in grado di entrare facilmente all'interno delle cellule, soprattutto in quelle

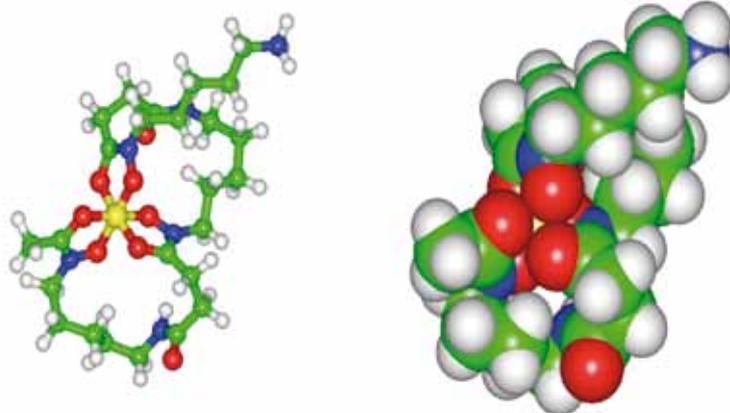
del cuore. L'azione sul cuore è stata evidenziata da uno studio randomizzato che rappresenta il miglior modo di valutare l'efficacia di un farmaco.

Rimuove gli eccessi di ferro, aumentando la sopravvivenza dei pazienti talassemici. Il deferiprone riesce a chelare il ferro cardiaco meglio della deferoxamina, proprio per le sue piccole dimensioni. Uno dei primi studi mostrava, infatti, che i pazienti in terapia con deferiprone vivevano di più rispetto a quelli che avevano seguito terapia con deferoxamina. Inoltre, uno studio su pazienti che fa-

## DEFERIPRONE



## DEFEROXAMINA



cevano terapia sequenziale, ovvero 3 giorni desferal e 4 giorni deferiprone, ha dimostrato una riduzione di ferritina maggiore rispetto a quelli che assumevano solo il deferiprone e una forte riduzione degli effetti collaterali.

La terapia sequenziale si è, quindi, dimostrata più efficace rispetto a quella con il solo deferiprone. In casi particolarmente gravi di sovraccarico di ferro, la terapia chelante può essere anche

associata, assumendo deferoxamina e deferiprone insieme tutti i giorni. Tale associazione si è dimostrata particolarmente efficace per pazienti con importante sovraccarico di ferro e con grave complicanza d'organo.

Uno studio ha dimostrato come pazienti con siderosi cardiaca importante abbiano risolto il problema grazie alla terapia combinata.

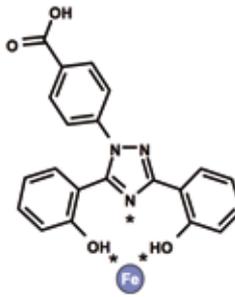
Terzo farmaco è il **deferasirox**, altro

## DEFERASIROX



## DEFERASIROX

- Selezionato tra più di 700 composti testati
- Chelante il ferro tridentato\*
  - Una compressa per somministrazione orale
  - Una volta al giorno
  - Altamente specifico per il ferro
- Ferro chelato escreto principalmente nelle feci (<10% nelle urine)



\*3 siti di interazione polare nel sito di legame del ferro.

*Nick H, Current Medicinal Chemistry.*  
2003;10:1065-1076.

chelante orale, particolarmente strategico anche per la sua facilità di somministrazione, una volta al giorno, fattore che potrebbe influire notevolmente sulla compliance del paziente.

Studi prospettici, in special modo quello condotto nel 2008 su due gruppi di pazienti con valori di T2 normali o con grave sovraccarico di ferro a livello cardiaco, hanno dimostrato che deferasirox ha capacità di rimuovere il ferro nei pazienti come gli altri chelanti.

Nel 2009 è stato presentato un nuovo studio che confrontava due gruppi di pazienti rispettivamente con elevato o piccolo sovraccarico di ferro. Anche in questo caso è emersa l'efficacia di de-

ferasirox nel chelare il ferro cardiaco in entrambi i gruppi.

Non vi sono, tuttavia, studi randomizzati che paragonino l'efficacia di questo farmaco rispetto al deferiprone o alla deferoxamina.

Inoltre, studi retrospettivi e prospettici suggeriscono una migliore efficacia del deferiprone rispetto al deferasirox a livello cardiaco. Questi dati, globalmente, suggeriscono che, sebbene tutti i chelanti siano in grado di rimuovere il ferro cardiaco, il deferiprone sembra avere, a questo livello, un'azione maggiore.

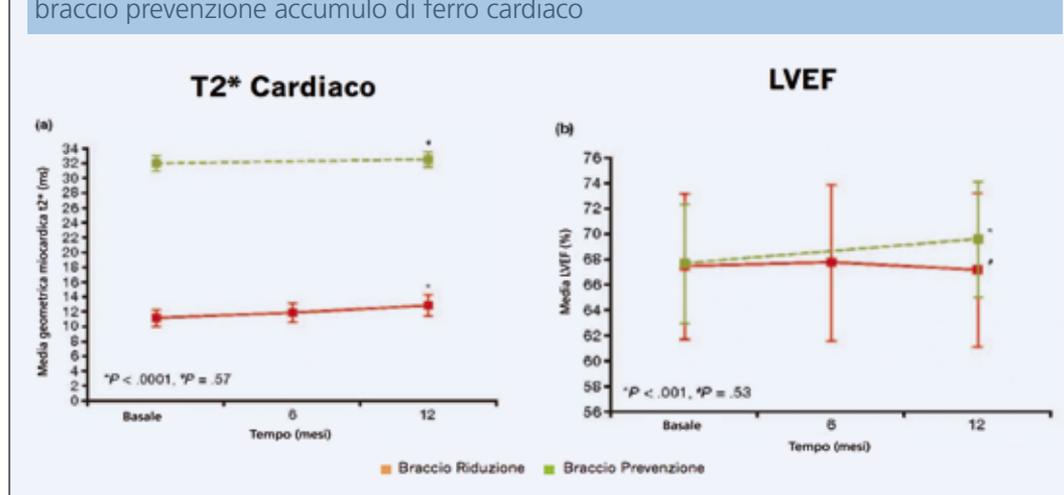
Logico sviluppo di questa evoluzione terapeutica è lo studio che il Centro

### RISULTATI PRINCIPALI COMPLESSIVI

Fase core della durata di 1 anno e 2 popolazioni di pazienti valutate:

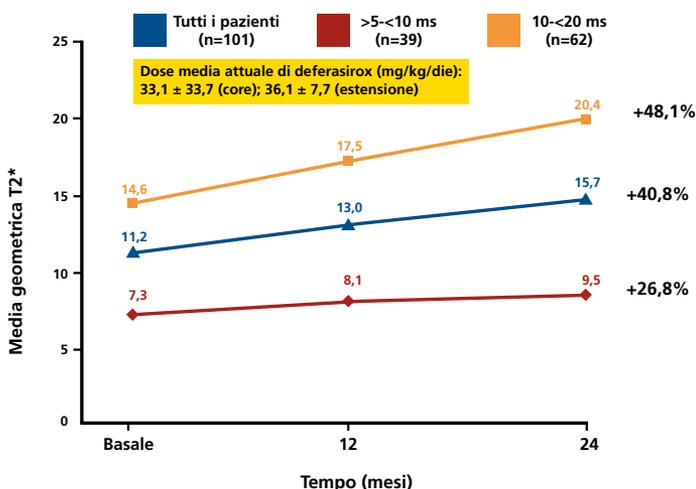
braccio rimozione accumulo di ferro cardiaco

braccio prevenzione accumulo di ferro cardiaco



### MIGLIORAMENTO DEL T2\* CARDIACO DURANTE 2 ANNI DI TRATTAMENTO CON DEFERASIROX

A 24 mesi, il T2\* cardiaco è migliorato significativamente rispetto al basale nei pazienti con valori iniziali di T2\* >5 – <10 e 10 – <20 ms (P<0.001)



\*P<0,001 versus basale

dell'Ospedale "V. Cervello" di Palermo sta portando avanti con il patrocinio e l'appoggio della SITE: uno studio sulla somministrazione dei due chelanti orali, deferasirox e deferiprone in modo sequenziale. Il rationale dello studio è valutare un possibile incremento dell'efficacia associato ad una riduzione della tossicità che per il deferiprone è costituito dalla neutropenia/agranulocitosi e per il deferasirox del danno renale e/o epatico.

Si sta, inoltre, verificando l'efficacia della terapia congiunta sulla rimozione del ferro da distretti come ipofisi e pancreas. Lo schema di trattamento prevede un dosaggio di 30 mg per 3 giorni di deferasirox, seguito da deferiprone al dosaggio di 75 mg negli altri 4 giorni. I

dati a 6 mesi sembrano positivi.

Un'altra area importante nei trattamenti della Talassemia, ma anche della Drepanocitosi, è quello dell'epatite C. Pur essendo attualmente bassissimo il rischio di contrarre tale infezione, ci sono ancora pazienti che sono affetti da epatite C per trasfusioni pregresse e che sono quindi a rischio di sviluppare epatopatia cronica oppure carcinoma epatico. È stato dunque avviato un trial internazionale, tuttora in corso, basato sulla somministrazione combinata di due farmaci, interferone e ribavirina, con l'obiettivo di verificare se l'associazione è efficace e sicura per i pazienti talassemici.

Ad oggi, infatti, sono riportati in letteratura solo casi isolati.

## FARMACI CHE INCREMENTANO L'HBF

Idrossiurea

Azacidina

Decitabina

Butirradi

Eritropoietina

## RAPAMICINA

RAPA NUI - L'Isola di Pasqua



Un'altra strategia terapeutica che viene valutata riguarda l'incremento dell'emoglobina fetale. Come è noto, se in un talassemico si riuscisse a fare aumentare la produzione di emoglobina fetale, cioè le catene gamma, la Talassemia sarebbe guarita; da tanti anni i ricercatori lavorano su questa ipotesi ma, purtroppo, non è ancora stato trovato un farmaco che riesca a indurre un incremento dell'emoglobina fetale in maniera definitiva nel tempo.

Sono state sperimentate alcune sostanze, e quella più efficace, soprattutto nella Talassemia intermedia, è l'idrossiurea. Al Centro del Presidio Ospedaliero "V. Cervello" di Palermo i pazienti con Talassemia intermedia in trattamento già da diversi anni con idrossiurea mostrano, nei primi anni, un incremento dell'emoglobina fetale di circa 1-1,5 gr/dl. Tuttavia, dopo sei-otto anni tale valore tende a decrescere. Si sta cercando di capire i meccanismi che causano questo decremento nel tempo.

Un'altra molecola in fase di valutazione è la rapamicina, proveniente dall'Isola di Pasqua, ovvero Rapa Nui. I ricercatori hanno visto che questa erba è in grado di far incrementare l'espressione del gene gammaglobinico e quindi far aumentare l'emoglobina fetale. Non stiamo parlando di un farmaco nuovo: rapamicina ed everolimus sono farmaci che vengono già utilizzati nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.

Se fosse efficace anche nei talassemici, non avrebbe bisogno di una sperimentazione a lungo termine per quanto riguarda la tollerabilità. Sono stati messi in coltura questi due farmaci con delle cellule di pa-

zienti talassemici e *in vitro* è stata riscontrata una risposta in qualche caso simile a quella dell'idrossiurea e, in alcuni casi, anche migliore. I risultati suggeriscono che *in vitro* si nota un incremento dell'RNA gammaglobinico, che poi si trasformerà in emoglobina fetale e quindi in emoglobina totale; l'aumento di questo RNA è paragonabile a quello che si ottiene con l'idrossiurea. Sulla base di questi dati il prossimo passo sarà quello di avviare uno studio nei pazienti.

Infine, l'Anemia falciforme. Su tale patologia sono usciti negli anni migliaia di studi, da cui risulta che per quanto riguarda la prevenzione delle crisi falcemiche, le due procedure principali sono la terapia con idrossiurea e la terapia trasfusionale.

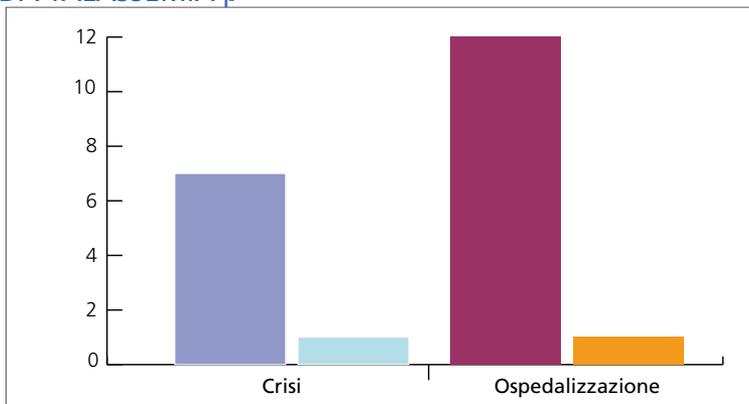
Nei pazienti con danni d'organo importanti, con complicanze serie o problemi cerebrali, è invece più indicata la trasfusione fatta tramite aferesi. Numerosi altri farmaci sono ancora in fase di sperimentazione ma non hanno ancora dato risultati importanti. In assenza di novità di rilievo, si è provveduto a standardizzare la terapia con idrossiurea, ormai considerata un trattamento convenzionale per pazienti con crisi falcemiche ricorrenti.

Oltre alla riduzione delle crisi, l'idrossiurea è molto importante per la riduzione della mortalità. Tra gli studi importanti su questa patologia va segnalato quello di Steinberg *et al.* che, nel 2003, ha dimostrato, sui 233 pazienti con anemia falciforme trattati con idrossiurea, una riduzione del 40% della mortalità. Le risultanze di tale studio sono state confermate da una ricerca intrapresa su pazienti siciliani con microdrepanocitosi e talas-

sodrepanocitosi, più numerosi nell'isola, tra i quali si nota una risposta addirittura maggiore di quella rilevata nei pazienti americani. È necessario che il medico abbatta le sue barriere psicologiche verso

l'uso delle idrossiuree ed eviti trasfusioni, in alcuni casi, non utili ai pazienti. Questo può aiutare ad evitare conseguenze come l'emocromatosi secondaria o infezioni virali come HCV, HIV, HBV.

### EFFICACIA DELL'IDROSSIUREA NELLE CELLULE COLPITE DA TALASSEMIA $\beta$



## Articoli scientifici citati

Borgna-Pignatti, Caterina *et al.* Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with Talassemia Major. *Blood*, maggio 2006, vol. 107, n.9, pp. 3733-3737.

Charache S., Terrin M.L. *et al.* Effect of Hydroxyurea on the frequency of painful crises in Sickle Cell Anemia. *The New England Journal of Medicine*, maggio 1995, vol. 332, pp. 1317-1322.

Maggio A, Vitrano A., Capra M., *et al.* Long-term sequential deferiprone-deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *The British Journal of Haematology*, febbraio 2009, 18.

Modell B., M. Khan M. Darlison e MA Westwood, Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, settembre 2008, 25, 10, p. 42.

Pennell, D.J., J.B. Porter, M.D. Cappellini, *et al.* Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-Talassemia. *Blood*, marzo 2010, 115 (12), pp. 2364-2371.

Pennell, D.J., J.B. Porter, M.D. Cappellini, *et al.* Efficacy and Safety of Deferasirox (Exjade®) in  $\beta$ -Talassemia Patients with Myocardial Siderosis: 2-year Results from the EPIC Cardiac Sub-study. *Blood*, 2009, 114 (11), abs. 4062.

Rigano, P., Griffin P.R. Rodgers, D. Renda, M.C., Renda, A., Maggio A.A. Clinical and hematological responses to hydroxyurea in sicilian patients with hb s $\beta$ -Talassemia. *Hemoglobin*, vol. 25, n. 1, pp. 9-17.

Steinberg M.H., Barton F, *et al.* Effect of Hydroxyurea on mortality and morbidity in adult Sickle Cell Anemia. *The Journal of American Medical Association*, 2003, aprile 2, 13, pp. 1654-1651.

Tanner, Mark A., Renzo Galanello, *et al.* Combined chelation therapy in Talassemia Major. for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2008, 10(1), 12.

Zuccato, C.N. *et al.* Everolimus is a potent inducer of erythroid differentiation and gamma-globin gene expression in human erythroid cells. *Acta Haematologica* 2007, 117(3), pp. 168-76.

## L'isola della speranza: storie e scenari della ricerca sulle emoglobinopatie

### LA LOTTA ALLE COMPLICANZE. EPATOPATIA NELLA TALASSEMIA MAJOR

**Dott. Marcello Capra**, Responsabile U.O.C. Ematologia ed Emoglobinopatie, A.R.N.A.S. "Civico, Di Cristina, Benfratelli", Palermo

*Le complicanze epatiche costituiscono un serio problema per i malati talassemici: dall'infezione HCV alla fibrosi, fino ad arrivare alla cirrosi, il controllo della funzionalità epatica nelle patologie emoglobiniche rappresenta una sfida aperta che, grazie a nuovi strumenti diagnostici, come il Fibroscan, e innovative strategie di cura, come la terapia che associa interferone e ribavirina, può essere vinta.*

Per molto tempo la cardiopatia è stata una delle complicanze della Talassemia che maggiormente preoccupava i medici, facendoli temere per la vita dei pazienti. Oggi questa complicanza si può ritenere ben controllata, cosa che ancora non avviene, purtroppo, per la complicanza epatica.

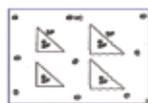
La complicanza epatica nei pazienti talassemici è collegata alle trasfusioni di sangue che determinano, da un lato, sovraccarico di ferro e, dall'altro, il rischio di infezione virale. Questi due fattori di rischio si concentrano sul fegato, innescando un problema di infiammazione che si può cronicizzare e la cui evoluzione è la fibrosi, ossia l'induri-

mento del tessuto epatico: se protratta nel tempo, la fibrosi può degenerare in cirrosi epatica, la complicanza più severa della patologia epatica.

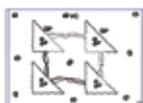
Per quanto riguarda il rischio d'insorgenza di nuove infezioni virali, tale pericolo è venuto meno dal 1992, quando è stata introdotta in Italia l'obbligatorietà dello screening dei donatori di sangue. Il problema purtroppo permane per quei pazienti che avevano contratto l'infezione virale prima del '92: per questi pazienti, un intervento di terapia antivirale può rappresentare la possibilità terapeutica per fermare l'infiammazione epatica.

#### BIOPSIA EPATICA IN PAZIENTI AFFETTI DA TALASSEMIA MAJOR

1. Sistemi di misurazione istologica (PJ Scheuer, J Hepatol. 1991)
  - gradazione → stadio della componente infiammatoria (punteggio da G1 a G3)
  - stadiazione → grado della fibrosi (punteggio da F0 a F4)



F1 - Leggera



F2 - Moderata

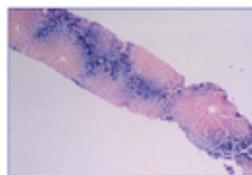


F3 - Severa



F4 - Cirrosi

2. Protocollo di Perl mediante decolorazione con blu di prussia: metodo semiquantitativo (punteggio da 0 a 4) per il grado e la distribuzione cellulare del deposito di ferro
3. Concentrazione di ferro nel fegato (LIC): metodo quantitativo (300 - 1800 µg/g peso secco)



**MISURAZIONE DELL'ISPESSIMENTO EPATICO  
MEDIANTE FIBROSCAN**

ZIOL ET AL., HEPATOLOGY 2005; 41:48-54



- Nessuna necessità di eseguire l'esame a digiuno
- 10 acquisizioni
- Risultati espressi in Kpa (Elasticità= 3 x densità x velocità<sup>2</sup>)

1. La sonda emette un'onda elastica nel fegato
2. La velocità dell'onda è in relazione all'ispessimento del fegato e alla fibrosi
3. La biopsia epatica corrisponde a una frazione pari a 1/50.000 di fegato
4. Il Fibroscan® corrisponde a una frazione pari a 1/500 di fegato

La terapia chelante, che può essere ottimizzata e ritagliata sul singolo paziente, impedisce che il sovraccarico marziale dispieghi i suoi effetti negativi a livello epatico e consente di prevenire l'infiammazione e la conseguente fibrosi del tessuto causata dall'accumulo di ferro.

La terapia antivirale e la terapia chelante possono quindi cooperare per impedire che questo processo degeneri, con l'estensione della fibrosi a tutto il fegato e la formazione di noduli nei quali il tessuto epatico si rigenera, ma non più con la disposizione iniziale, compromettendo gravemente la sua funzionalità.

In conclusione possiamo affermare che:

- 1) l'infezione da HCV è il principale fattore di rischio di fibrosi epatica nei pazienti talassemici trasfusi;
- 2) un'adeguata chelazione può prevenire lo sviluppo di fibrosi epatica nei talassemici senza epatite C e riduce il rischio di sviluppare una fibrosi severa nei talassemici che invece ne sono affetti.

## LA DIAGNOSI DI FIBROSI

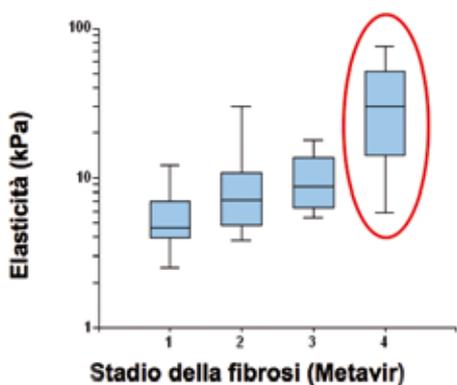
Fino a oggi l'esatta determinazione della fibrosi epatica e della sua gravità era legata alla possibilità di effettuare un prelievo agobiottico o un prelievo in corso di chirurgia. La biopsia epatica era l'unico strumento di cui si disponeva, non solo per vedere l'infiammazione e valutare la fibrosi, ma anche per misurare in maniera precisa, tramite una determinazione quantitativa eseguita in assorbimento atomico, la concentrazione epatica del ferro (LIC). Alcune di queste possibilità diagnostiche sono state oggi sostituite da alcune metodiche non invasive come la risonanza magnetica o anche la SQUID, anche se su questa metodica diagnostica si cominciano ad avere delle perplessità. Esiste poi il Fibroscan, un apparecchio che funziona in maniera semplicissima, secondo il principio dell'ecografia: inviando un'onda di ultrasuoni attraverso il fegato, questo trasduttore di segnale riesce a valutarne la velocità di propagazione e, in base a questo parametro, a misurare la quantità di fibrosi.

Questa tecnica non è invasiva, non determina dolore, è rapida, con una durata massima di dieci minuti, e dà dei risultati abbastanza attendibili.

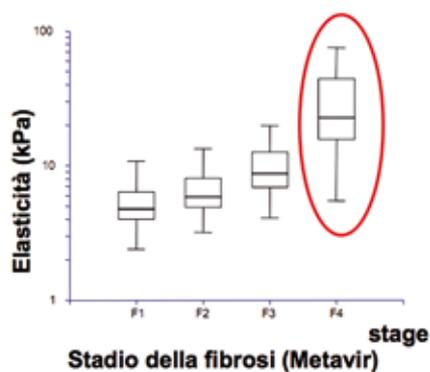
Oggi il Fibroscan è il metodo migliore per identificare una fibrosi di grado avanzato. Presenta però delle limitazioni, in quanto non discrimina tra fibrosi lieve e moderata, non può essere eseguita su pazienti con ascite che sono quelli con maggiore probabilità di fibrosi in stadio avanzato, può risultare difficile da eseguire in pazienti obesi. La verifica della validità del Fibroscan si

basa su due protocolli di ricerca, uno su 251 pazienti e uno su 183, tutti con epatite cronica, che hanno consentito di misurare la valutazione della fibrosi eseguita con Fibroscan confrontandola con la valutazione tramite biopsia. In entrambe le casistiche la determinazione di una fibrosi di grado 4 è sostanzialmente diversa e non c'è nessuna sovrapposizione dei valori, mentre i valori delle fibrosi moderate, che sono però quelle che non destano preoccupazione, risultano maggiormente sovrapponibili. Da quanto emerso nell'esperienza

### PERFORMANCE DIAGNOSTICHE DEL FIBROSCAN NELLE EPATITI C CRONICHE



**N = 251 CHC pazienti**



**N = 183 CHC pazienti**

Ziol et al. Hepatology 2005; 41: 48-54;  
Castera et al. Gastroenterology 2005; 128: 343-50.

di lavoro con il gruppo di Epatologia del Policlinico di Palermo, ciò vale anche per quanto riguarda il confronto tra lo stadio di fibrosi valutato con la biopsia e la misurazione dell'elasticità epatica. Ma è emersa anche una cosa che non era stata ancora valutata, non trattandosi di pazienti con so-

vaccarico di ferro.

Andando infatti a confrontare con la biopsia stadi di fibrosi con la LIC – la concentrazione intraepatica di ferro – quest'ultima non era correlata ad alcun cambiamento significativo della misurazione dei vari stadi di fibrosi ottenuta col Fibroscan.

## L'EPATITE C'È

Il problema delle epatiti è a tutt'oggi non del tutto risolto. La vaccinazione per l'epatite B ha praticamente azzerato la capacità del virus di infettare i nostri pazienti. Ricercatori giapponesi hanno scoperto altri due virus, il virus dell'epatite G e il TTV, ma essi, pur circolando tra i pazienti che ricevono numerose trasfusioni, in realtà non sono in grado di determinare malattia epatica.

Resta il problema della malattia di fegato legata all'epatite C.

Uno studio dimostra che nelle fasce d'età più avanzate, oltre i 15 anni e soprattutto oltre i 18, la percentuale di pazienti che hanno dato segno del virus di epatite C è molto alta, raggiungendo il 70%. Comparando le varie casistiche nel Nord Italia, Sud Italia, Sardegna e Sicilia – dove i pazienti

osservati sono quantitativamente più rilevanti – emerge che in media i soggetti sono positivi anche per l'RNA e quindi esprimono la presenza e la persistenza del virus, considerato che la presenza degli anticorpi del virus dell'HCV da sola non dà nessuna informazione sulla persistenza della malattia o sulla sua replicazione virale.

Il marcatore di replicazione virale, cioè la positività dell'HCV-RNA, incide intorno al 30% sui 1.800 pazienti analizzati, dei quali 557 hanno tuttora il virus vivo da quando è stata eseguita la rilevazione, nel 2006.

Il problema che ne deriva è lo sviluppo di una fibrosi severa e di una cirrosi, ed eventualmente il rischio di una evoluzione maligna della malattia.

La rilevanza del ferro, sotto forma sia di feritina sia di LIC, non è di nessuna signifi-

**PREVALENZA DI HCV-RNA SIEROPOSITIVI  
FRA LA POPOLAZIONE ANTI-HCV POSITIVI IN ITALIA  
(18 CENTRI, 2006)**

REGIONE	PAZIENTI ANTI-HCV+	PAZIENTI ANTI-HCV+ HCV-RNA+	(%)
<b>Nord Italia (4 centri)</b>	474	133	28,1
<b>Sud Italia (4 centri)</b>	386	128	33,1
<b>Sardegna (2 centri)</b>	450	128	28,4
<b>Sicilia (6 centri)</b>	569	148	26,1
<b>TOTALE</b>	1.879	557	29,6

tività nei pazienti con epatite cronica attiva e in quelli che del virus se ne sono liberati; allo stesso modo, ferritina e LIC non sono dei fattori che correlano lo stato di fibrosi.

### LE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Nonostante l'evoluzione in cirrosi sia una eventualità limitata a una piccola popolazione di pazienti, rimane il problema di cosa fare, in termini di trattamento, per impedire che una percentuale maggiore di pazienti evolva verso la fibrosi più avanzata e quindi verso la cirrosi.

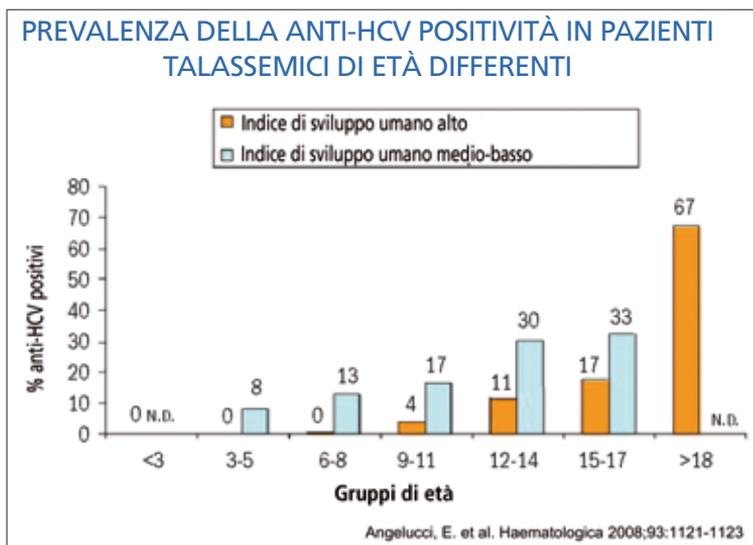
La terapia per l'epatite C è disponibile da molto tempo. All'inizio, nell'89, i pazienti venivano trattati con interferone non ricombinante e il trattamento durava solo 24 settimane con una percentuale di risposte molto bassa, intorno al 6%. Aumentando la durata del trattamento, la percentuale di risposte quasi triplicò. Quando nel '98 venne sviluppata la ribavirina, un altro antivirale che si poteva associare all'interferone, la percentuale di risposta è aumentata an-

cora, arrivando al 41%.

Nella nostra esperienza, l'introduzione del nuovo tipo di interferone peghilato – che, a differenza del primo, si somministrava non 3 ma 1 volta a settimana – non ha portato ad un grande vantaggio dal momento che su 22 pazienti trattati solo 2 sono andati in remissione completa.

La vera novità era l'associazione di interferone e ribavirina, che ha consentito di ottenere buoni risultati dal momento che il 61% dei pazienti, contro il 6% precedente, è andato in remissione.

Tra i pazienti trattati nel '97 con la prima combinazione e che non avevano risposto completamente al precedente trattamento col solo alfa-interferone, la percentuale di risposta totale era solo del 25%. Nei pazienti che, pur avendo risposto al trattamento, avevano ripositivizzato l'HCV-RNA, la percentuale era del 100%. Nelle due casistiche di Li e Sherker del 2002 su pazienti mai trattati, con protocolli lievemente diversi, ci sono stati rispettivamente il 72% e



**ANALISI MONOVARIATA DI FATTORI BIOCHIMICI, VIROLOGICI, ISTOLOGICI ASSOCIATI A FIBROSI GRAVI VS FIBROSI LIEVI O NESSUNA FIBROSI IN 126 PAZIENTI SOTTOPOSTI A BIOPSIA EPATICA**

AUTORI	N. PAZIENTI	ETÀ	% ANTI-HCV+	% HCV-RNA+	LIC (mg/g dry weight median, range)	%
<b>MJ Cunningam (Blood 2004)</b>	232	20	81 (35%)	53 (23%)	7.8 (0.9-43)	10
<b>D Prati (Haemopatologica, 2004)</b>	117	26	107 (91%)	80 (66%)	6.0 (0.6-29)	8
<b>V Di Marco (Haemopatologica, 2004)</b>	126	17	84 (67%)	58 (46%)	2.4 (0.3-22)	11

il 100% di risposta.

Altre casistiche, nel 2005, dimostrano una risposta di guarigione del 33% nei pazienti trattati con interferone peghilato in confronto al 63% dei pazienti guariti, trattati con la combinazione.

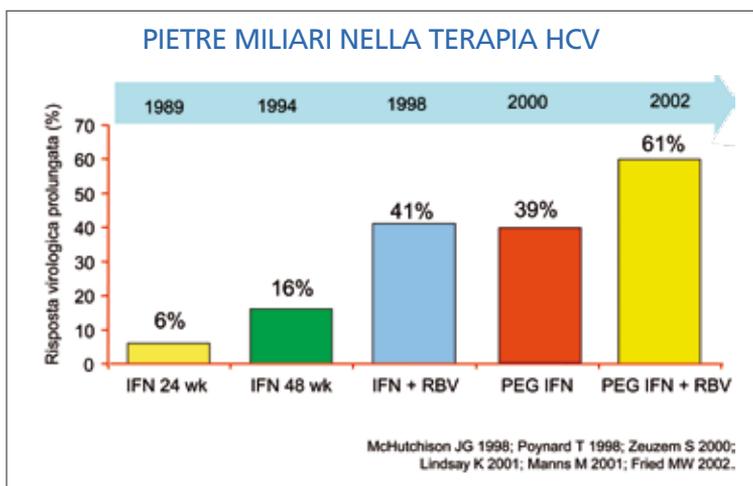
La casistica di Kamal presentata nel 2006 dà conto delle differenze tra la monoterapia con interferone peghilato e quella con interferone più ribavirina: con la terapia composta si raggiunge un risposta del 77%, decisamente superiore al 46% di guarigione ottenuto con il solo interferone peghilato, e non produce un aumento di ferritina nel fegato particolarmente significativo.

Dal punto di vista del consumo trasfusionale, che è il vero fattore deterrente nell'uso della ribavirina nei pazienti talassemici, va sottolineato che in realtà aumenta solo nella misura del 38% nei pazienti in terapia combinata. Per ciò che riguarda gli eventi

avversi, l'eventualità della loro comparsa con conseguente sospensione della terapia interessa solo un quarto dei pazienti.

In sintesi, le indicazioni in merito a vantaggi e svantaggi della terapia di associazione con ribavirina sono:

- 1) i pazienti con poco sovraccarico di ferro e un'alta possibilità di liberarsi del virus dovrebbero essere trattati con terapia combinata;
- 2) nei pazienti trattati con questa terapia è atteso un aumento dal 30 al 60% del numero delle trasfusioni di sangue richieste per incrementare i livelli di emoglobina. Aumenta dunque il numero di trasfusioni ma è un aumento che può essere assolutamente accettabile se si considera l'alta percentuale di guarigione, ovvero il 67%;
- 3) la terapia deve essere seguita sotto



strettissimo monitoraggio, valutando le risposte alla 12<sup>a</sup> settimana di trattamento, dal momento che sono quelle che devono guidare nella prosecuzione o meno della terapia antivirale e, nel caso, portare all'interruzione per i pazienti senza risposta virologica, in modo da evitare loro sia gli eventi avversi sia un inutile eccesso di terapia trasfusionale.

Grazie anche alla tenacia del dottor Di Marco, epatologo del Policlinico di Palermo, dal 18 agosto del 2009 l'A.R.N.A.S. di Palermo possiede l'autorizzazione per somministrare la terapia combinata ai pazienti: è una grande soddisfazione averla ottenuta, ma ora bisogna confrontarsi con un trattamento che richiede una sorveglianza estremamente ac-

### TERAPIA COMBINATA CON ALFA-INTERFERONE E RIBAVIRINA IN PAZIENTI TALASSEMICI CON EPATITE C CRONICA

AUTORI	PAZIENTI	N. PAZIENTI	ETÀ	DOSE DI IFN	DOSE DI RIBAVIRINA	MESI DI TERAPIA	SVR (*)	% SVR (*)
<b>Telfer (1997)</b>	no responders	8	25	3 MU t.i.w.	1g/giorno	6	2/8	25
	relapsers	3	25	3 MU t.i.w.	1g/giorno	6	3/3	100
<b>Li (2005)</b>	Naive	18	16	3 MU t.i.w.	16mg/kg giorno	12	13/18	72
<b>Sherker (2002)</b>	Naive	3	28	3 MU t.i.w.	1g/giorno	12	3/3	100

(\*) SVR: sustained virological response (*risposta virologica prolungata*).

curata, con una serie numerosa di esami da fare prima di iniziare e durante la terapia. Alla luce di questi risultati il Ministero della Salute nel settembre 2009 ha esteso l'impiego dell'associazione ribavirina e interferone peghilato anche per i pazienti talassemici. Tuttavia è necessaria un'attenta sorveglianza durante il trattamento con una serie di esami da fare prima e durante la terapia.

Per quanto riguarda l'interferone, la neutropenia, che nei pazienti splenectomizzati è molto rara ma negli altri può essere molto frequente, è il fattore da tenere maggiormente sotto controllo.

Per quanto riguarda invece l'approccio terapeutico e l'uso dei ferrochelanti, in ambito SITE sono state individuate queste raccomandazioni:

- nei pazienti con accertato basso carico di ferro – anche cardiaco, possibilmente da valutare mediante risonanza – si può anche sospendere la terapia chelante per i primi 3 mesi di terapia antivirale;
- per i pazienti che non possono sospendere la ferrochelazione per i primi 3 mesi, e per coloro che invece la riprendono alla

fine del terzo mese, sarà necessario tener conto di alcune considerazioni relative a farmaci ferrochelanti di cui disponiamo.

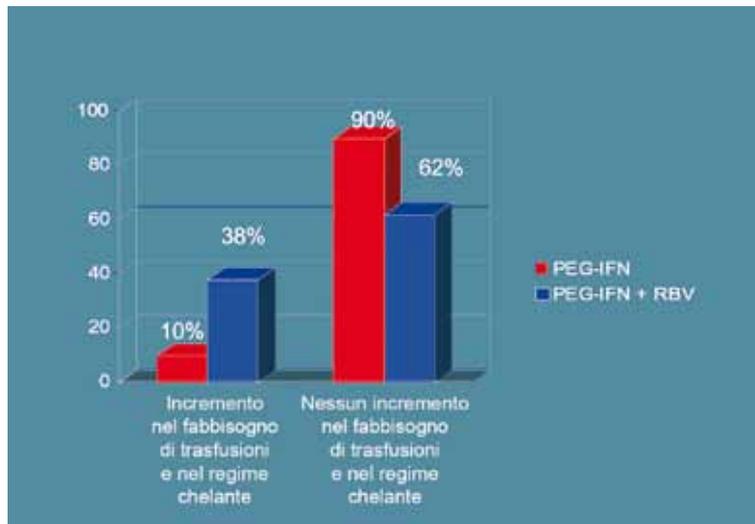
- 1) ferriprox va bandito per tutta la durata della terapia, dal momento che nella scheda tecnica è evidenziato che non può essere somministrato in concomitanza con altri farmaci che possano indurre neutropenia.
- 2) deferoxamina, in base all'esperienza nel trattamento con l'interferone, è un farmaco che si può somministrare, ma che acuisce tutte le problematiche delle reazioni locali nel corso della somministrazione.
- 3) deferasirox è poco conosciuto da questo punto di vista ma dovrà presto essere valutato in corso di terapia antivirale. Infatti eliminando deferasirox e considerando deferoxamina molto problematica, questo farmaco potrebbe costituire un'alternativa, da usare comunque con cautela perché può avere una tossicità renale.

#### TERAPIA COMBINATA CON INTERFERONE PEGHILATO E RIBAVIRINA IN PAZIENTI TALASSEMICI CON EPATITE C CRONICA

FARMACO	N. PAZIENTI	MESI DI TERAPIA	(%) DI PAZIENTI CURATI
Interferone peghilato solo	12	12	4/12 (33%)
Interferone peghilato + Ribavirina	8	12	5/8 (63%)

Inati A et al, *Br. J. Haematol.* 2005

## MODIFICAZIONI NEL FABBISOGNO DI TRASFUSIONI E NEL REGIME CHELANTE



Il virus C è presente in forma di almeno 6 genotipi, dei quali solo 4 sono presenti nella nostra popolazione.

Alcuni di loro tendono a rispondere meglio alla terapia e altri sono invece più difficili da eradicare: il più difficile e più diffuso è il genotipo 1B.

## Articoli scientifici citati

- Angelucci, E., F. Pilo. Treatment of hepatitis C in patients with Talassemia. *Haematologica* 2008,93, pp.1121-1123.
- Castéra, L. *et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, febbraio 2005, 128 (2), pp. 343-350.
- Di Marco V., F. Bronte, D. Cabibi, V. Calvaruso, G. Alaimo, Z. Borsellino, F. Gagliardotto P.L. Almasio, M. Capra, A. Craxi. Noninvasive assessment of liver fibrosis in thalassaemia major patients by transient elastography (TE) – lack of interference by iron deposition. *The British Journal of Hematology*, settembre 2009.
- Foucher J. *et al.* Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006, 55, pp. 403-408.
- Fried, M.W. *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine* 2002, 347, pp. 975-982.
- Harmatz P. *et al.* Safety and efficacy of pegylated interferon -2 $\alpha$  and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with Talassemia. *Haematologica*, giugno 2008, vol. 93, n. 8, pp. 1247-1251.
- Kamal, S.M. *et al.* Peginterferon alone or with ribavirin enhances HCV-specific CD4 T-helper 1 responses in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2002, 123, pp.1070-1083.
- Kamal S.M. *et al.* Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology* 2007, 46, pp. 1732–1740.
- Inati A., A.Taher, S. Ghorra. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin in thalassaemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. *The British Journal of Haematology*, 2005, 130, pp. 644-646.
- Li C.K. *et al.* Interferon and rivabirin as frontline therapies for chronic hepatitis in thalassaemia major infection. *The British Journal of Haematology*, 2002, 117, pp. 755-758.
- Scheurer P.J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *Journal of Hepatology*, novembre 1991, 13 (3), pp. 372-374.
- Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, *et al.* Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005, pp. 41:48-54.

## L'isola della speranza: storie e scenari della ricerca sulle emoglobinopatie

### LA GRANDE SFIDA DELLA TERAPIA GENICA: LE RICERCHE CHE FANNO SPERARE

**Dott.ssa Santina Acuto**, *Dirigente Biologo Ematologia II, Unità di Ricerca "Piera Cutino", A.O. V. Cervello, Palermo*

La Talassemia è causata da un difetto genetico che consiste nella mancanza delle catene beta, che costituiscono l'emoglobina, con conseguente eccesso di catene alfa che precipitano i globuli rossi, riconosciuti dalla milza come globuli vecchi e come tali distrutti. La distruzione precoce dei globuli rossi dà luogo ad una eritropoiesi inefficace, cioè ad una mancata maturazione degli elementi maturi del sangue con conseguente anemia emolitica, sovraccarico di ferro, splenomegalia, etc.

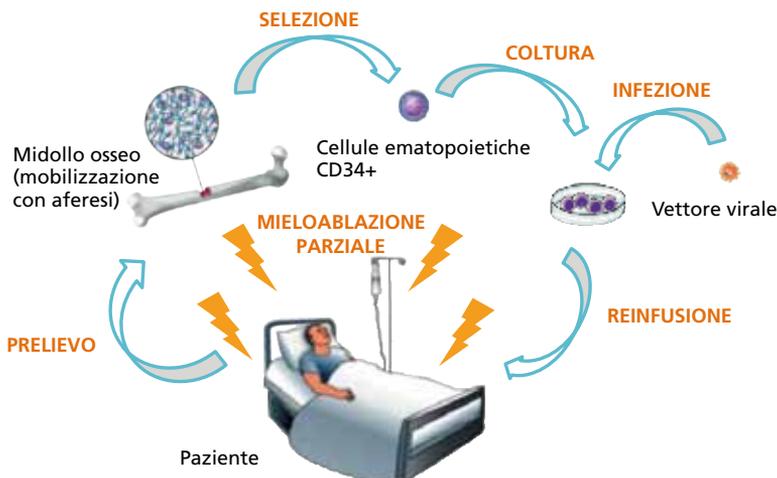
I trattamenti attuali, oltre la terapia farmacologica, sono il regime trasfusionale con la chelazione e il trapianto di midollo osseo da donatore compatibile. Ma le maggiori speranze si rivolgono alla terapia genica,

l'unica strategia terapeutica che potrebbe assicurare la guarigione e che non comporta rischi per la vita dei pazienti, a differenza di quanto avviene con il trapianto di midollo.

L'Unità di Ricerca "Piera Cutino" dell'Azienda Ospedaliera "Vincenzo Cervello" collabora a una serie di ricerche che hanno l'obiettivo di rendere concreta la prospettiva della terapia genica, superando i problemi che questa strategia comporta e che finora, salvo in un caso, hanno impedito di metterla con successo a disposizione dei pazienti.

Questa procedura è già stata eseguita in fase sperimentale in Francia e uno dei due pazienti trattati è oramai da 26 mesi trasfusione-indipendente, non deve cioè più sottoporsi a trasfusione come succede a

#### TERAPIA GENICA



## CARATTERISTICHE DEI VETTORI DEL GENE $\beta$ -GLOBINICO

solo nei globuli rossi

sufficientemente elevata - terapeutica per alleviare l'anemia  
- ottenuta con 1/2 copie di gene

duratura

sicura - non deve perturbare il programma di espressione  
della cellula

tutti i pazienti talassemici. Questo risultato dà grande speranza a noi e a tutti i pazienti, soprattutto in vista dell'ormai prossima sperimentazione allargata.

Ma in che cosa consiste la terapia genica? In sintesi, la terapia genica consiste nella correzione del difetto della cellula, che non riesce a sintetizzare della buona emoglobina, attraverso l'uso di un vettore che contiene il gene dell'emoglobina. Tutto questo passa attraverso una procedura di autotrapianto: viene eseguita una terapia detta di condizionamento, si prelevano delle cellule, si distrugge il midollo cattivo cioè non funzionante e si correggono in laboratorio le cellule prelevate con il vettore contenente il gene della beta-globina.

Le cellule "corrette", una volta reimmesse nel paziente, dovrebbero funzionare bene e quindi migliorare il quadro o addirittura portare il paziente a guarigione.

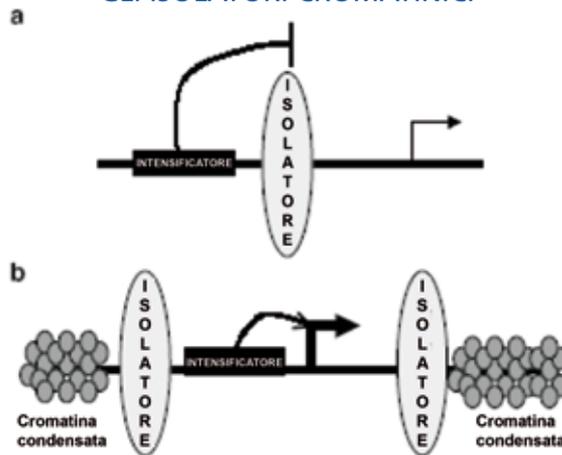
Lo scoglio con il quale da oltre venti anni si scontrano i ricercatori riguarda la creazione del "pezzo" di DNA, cioè del gene, e del vettore che deve portarlo all'interno della cellula. Questi elementi devono avere caratteristiche ben precise.

Ovviamente la "correzione" ha successo

quando assicura adeguata produzione di emoglobina all'interno delle cellule staminali del midollo osseo, responsabili della produzione di tutti gli elementi del sangue. La produzione del DNA emoglobinico reinserito deve aver luogo solo nelle cellule eritroidi. Infatti il gene viene inserito nelle cellule staminali osteomidollari, produttrici di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine, ma si deve poter esprimere solo nelle cellule rosse, non nelle altre cellule. Deve essere, come si dice, "regolato" e solo allo stadio adulto, perché la finalità è esprimere emoglobina adulta e non emoglobina fetale, in dose sufficientemente elevata affinché si produca l'effetto terapeutico della correzione dell'anemia. Tale effetto deve essere ottenuto attraverso una copia, massimo due di geni per cellula.

Per conseguire un'efficacia terapeutica, è necessario che questa copia del DNA, ovunque vada ad integrarsi nella cellula, sia espressa e non, come si dice, silenziata; inoltre, per far sì che l'effetto non sia transitorio e non duri solo pochi anni – dato che le cellule staminali sono in grado di riprodursi, generando se stesse, e di produrre poi tutti gli elementi del sangue, convivendo con noi per tutta la vita – è altresì

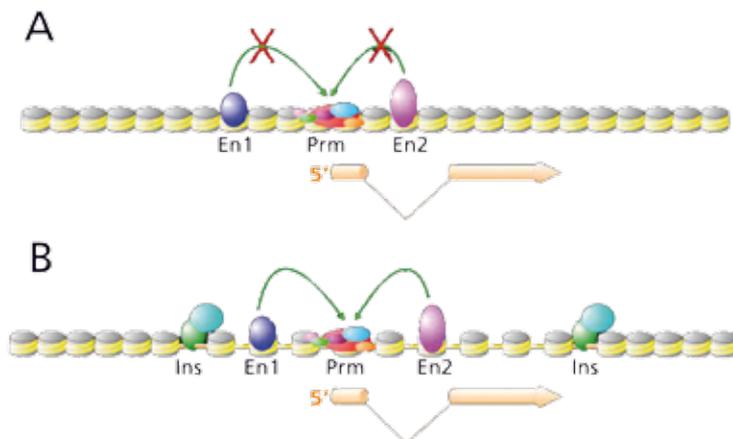
### LA NUOVA FRONTIERA DELLA RICERCA: GLI ISOLATORI CROMATINICI



**Enhancer blocker** - Blocca l'azione di intensificazione su un promotore, quando l'isolatore è interposto tra questi due elementi.

**Effetto barriera** - protegge il transgene dall'invasione dell'eterocromatina.

### ENTRAMBE LE FUNZIONI RENDONO I VETTORI PIÙ SICURI





necessario che la correzione sia eseguita in maniera duratura. È ovviamente indispensabile che tale correzione sia anche sicura, evitando cioè che il pezzo di DNA immesso all'interno sconvolga la normale regolazione della cellula.

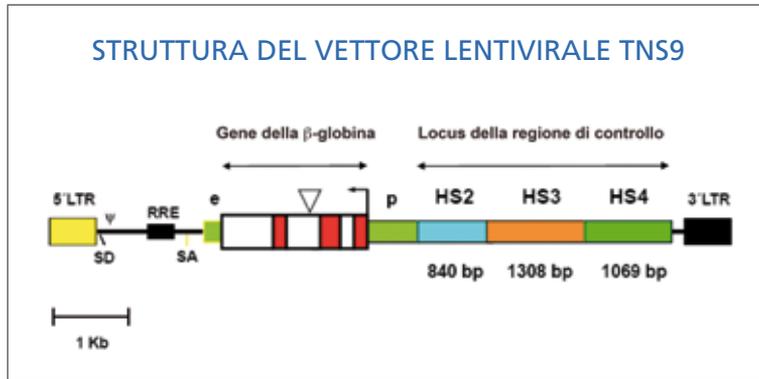
Per ovviare a ciò, oggi, dopo decenni di ricerca, abbiamo a disposizione dei vettori virali abbastanza sicuri derivanti dal virus dell'HIV, ovviamente privi di tutti i geni patogeni, che vengono utilizzati come delle navicelle. Il virus dell'AIDS, che è un virus cosiddetto intelligente è stato dunque sfruttato per farne un vettore, anche perché ha la capacità di infettare cellule che non sono in divisione attiva, come le cellule staminali del midollo osseo.

Di questi vettori se ne segnalano due, uno che già è stato usato per la terapia genica in Francia e di cui possono essere riportati solo dati assolutamente preliminari e per certi versi confidenziali, dal momento che non sono stati pubblicati; l'altro è quello su cui collabora il Reparto di Ematologia II dell'Ospedale "V. Cervello" di Palermo e

che dovrebbe iniziare ad essere utilizzato in terapia genica negli Stati Uniti, dal gruppo del dottor Michael Sadelain al *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* di New York, che da molti anni collabora con il Reparto di Ematologia II.

Questi due vettori oggi possono essere considerati a tutti gli effetti dei farmaci. Com'è stato dimostrato anche attraverso studi in provetta sulle cellule dei pazienti siciliani, tali vettori sono abbastanza regolati, poiché, una volta inseriti all'interno della cellula staminale, si esprimono solo all'interno del globulo rosso.

Come viene verificata l'efficienza dei vettori? Per eseguire uno studio in provetta vengono prelevate dal sangue periferico del paziente le rare cellule staminali esistenti; una volta coltivate in vitro, viene aggiunto il vettore, ovvero il virus, e in provetta, per 14 giorni, si fa in modo che, a seconda delle sostanze immesse, queste cellule staminali si comportino come nel midollo osseo del paziente, dirigendole tutte a diventare globuli rossi.



Tale metodica consente di stabilire in 14 giorni le condizioni per fare entrare efficientemente il DNA, tramite vettore, all'interno delle cellule, per capire quante copie sono necessarie, per modificare queste condizioni e, soprattutto, per individuare quanta emoglobina deve essere espressa per poter produrre successivamente l'emoglobina umana all'interno delle cellule di pazienti, ad esempio beta<sup>0</sup> beta<sup>0</sup>.

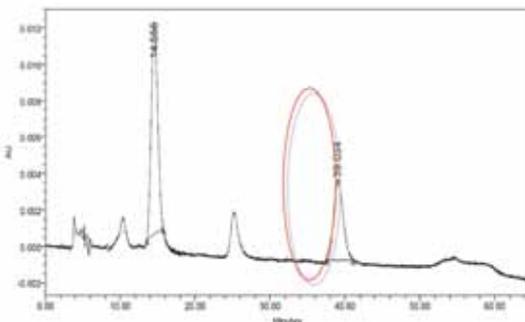
Con tale sistema a Palermo si studiano i nuovi farmaci per l'attivazione dell'emoglobina fetale: è come se il paziente fosse in provetta e in 14 giorni fosse in grado di darci una risposta predittiva. Per quanto riguarda il vettore, se si compara il cromatogramma di un paziente beta<sup>0</sup> beta<sup>0</sup>, con

solo emoglobina fetale all'interno delle proprie cellule, cioè poca emoglobina A2, e le stesse cellule venute a contatto con il vettore virale sulle quali è stata attivata la terapia genica in provetta, risulta evidente che la produzione dell'emoglobina adulta è dovuta solo ed esclusivamente al vettore ed è quindi corretto affermare che le cellule possono essere efficientemente corrette.

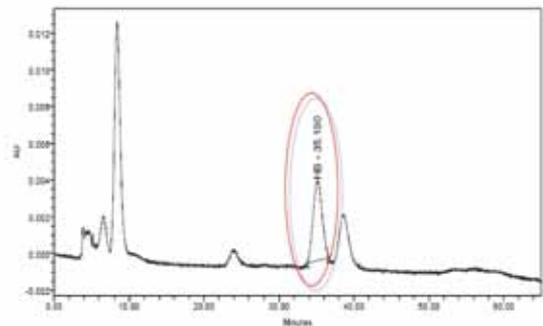
Ma vi sono ancora due problemi da superare affinché questa terapia possa concretizzarsi davvero in un farmaco. Il primo è la genotossicità: un pezzo di DNA inserito all'interno della cellula può collocarsi in zone in cui non viene espresso e quindi viene silenziato, oppure possiamo avere all'interno della stessa cellula cellule figlie

### ANALISI DI ESPRESSIONE DEL VETTORE TNS9 IN VITRO SU CELLULE DI PAZIENTI

PAZIENTE CON TALASSEMIA MAJOR



PAZIENTE TRATTATO CON IL VETTORE TNS9



che lo esprimono moltissimo e altre che lo esprimono pochissimo. Oppure, ancora, la sua espressione si perde nel tempo. Queste manifestazioni sono i cosiddetti "effetti posizione", dovuti al fatto che il genoma delle nostre cellule è organizzato come un'intera enciclopedia, in cui le pagine che sono aperte e si possono leggere sono pochissime mentre tutte le altre sono ancora chiuse, da separare. Se il vettore va a finire nelle pagine chiuse non viene espresso, e finisce per non essere letto.

Ma se si ricerca una terapia efficace, emerge anche il problema opposto: evitare cioè che tutto il resto del DNA della cellula interferisca con il vettore e lo faccia non esprimere e, allo stesso tempo, che la sequenza di DNA che inseriamo crei danni e a sua volta

influenzi quelle che gli stanno vicine.

Questi due problemi non sono dei problemi teorici, ma essenzialmente pratici. Alcune terapie geniche falliscono proprio a causa di questi "effetti posizione". L'inserimento del DNA nella cellula può comportare dunque una genotossicità, una tossicità genomica. Per evitare gli "effetti posizione" e la genotossicità abbiamo collocato, a destra e a sinistra del DNA che facciamo entrare all'interno delle cellule, delle sequenze, sempre di DNA, che in natura svolgono funzioni di barriera, di blocco: si chiamano infatti isolatori genomici, proprio perché isolano qualsiasi genoma dal contesto circostante. Vale a dire che, anche se andasse a finire in una "pagina chiusa", il DNA inserito dovrebbe essere comunque espresso,

#### PROBLEMI DA SUPERARE PER AVERE PROTOCOLLI DI TERAPIA GENICA PIÙ EFFICIENTI E PIÙ SICURI

Risposta immunitaria
Basso titolo delle preparazioni virali
Inefficiente trasferimento genico
Instabilità genomica
Effetti posizione
Genotossicità

ovvero, se finisse vicino a un cogene non lo influenzerebbe.

Abbiamo dunque provato ad isolare un vettore, usando una piccola sequenza del DNA del riccio di mare, grazie alla scoperta del professor Spinelli e del suo gruppo presso l'Università di Palermo delle proprietà isolanti da esso naturalmente possedute.

La sequenza di DNA del riccio di mare ha

svolto efficacemente la sua funzione di isolatore, impedendo la "comunicazione" tra un gene che una volta espresso fa diventare le cellule verdi e il suo "promotore", la sequenza necessaria all'espressione del gene. Ciò è avvenuto in cellule umane provenienti dalla pelle, i fibroblasti, ma non si è verificato – come è stato già pubblicato nel 2005 – in cellule eritroidi di topo e di uomo, che sono quelle per noi di maggior

interesse, dal momento che puntiamo alla cura della Talassemia.

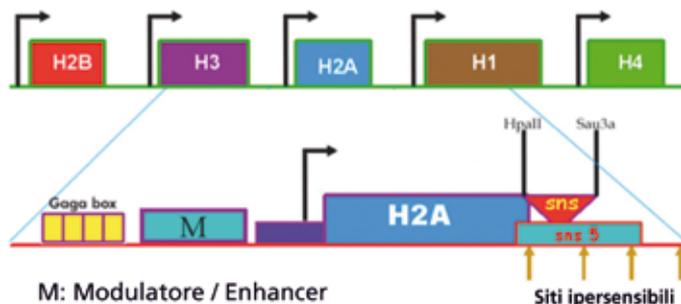
La sequenza di DNA che proviene dal riccio di mare, potrebbe dunque non funzionare nelle cellule umane, o potrebbe non funzionare nelle cellule estremamente specializzate come le cellule eritroidi.

La sua capacità isolante è stata dunque ulteriormente provata, inserendolo a destra e a sinistra di un vettore virale e isolandolo dal contesto della cromatina circostante. Per fare ciò abbiamo messo delle cellule eritroidi di topo in coltura e abbiamo suddiviso una cellula per ogni pozzetto, in maniera tale da analizzare i cosiddetti cloni cellulari; di ciascuno di essi, circa 4.000, abbiamo analizzato il DNA con vettori sia isolati sia non isolati, eseguendo tutti i controlli per vedere se i cloni che contenevano il virus e quindi il vettore fossero al 100% fluorescenti: in questo caso la presenza di fluorescenza indica che il DNA si è espresso, l'assenza, al contrario, indica che è stato silenziato e che quindi non è stato isolato. I risultati di questi esperimenti sono stati pubblicati proprio l'anno scorso su un'importante rivista, confermando che in effetti questo isolatore, sottoposto a brevetto,

sembra essere molto prezioso per incrementare il successo dei vettori di terapia genica, tanto da essere ormai oggetto di trial. Con tali vettori, isolati a destra e a sinistra anche da altre sequenze per dimostrare che effettivamente la sequenza derivante dal riccio di mare è specifica, sono stati eseguiti anche degli studi nel topo in vivo, quindi non nelle cellule: sia nelle cellule di topo sia nel topo in vivo, con questa procedura esiste una maggiore probabilità che questo gene sia espresso e che aumentino i suoi livelli di espressione.

I topi usati per questo esperimento sono topi talassemici creati in laboratorio e caratterizzati dalla mancanza del gene beta. Su questi topi è stata eseguita la terapia genica: se, una volta inserite le cellule con Talassemia corrette con il vettore, il topo non diventa talassemico ma esprime emoglobina umana – e va evidenziato che questo vettore ha emoglobina umana – si può dire che è stata eseguita la terapia genica. Con questo sistema è stato studiato anche l'isolatore derivato dal DNA del riccio di mare, e si è visto che ha un'espressione almeno due volte maggiore rispetto allo stesso vettore di terapia genica usato senza

### L'ISOLATORE GENOMICO SNS-5 DI RICCIO DI MARE È PROMETTENTE AI FINI DELL'INCORPORAZIONE IN VETTORI RETROVIRALI PER LA TERAPIA GENICA DEI DISORDINI ERITROIDI.

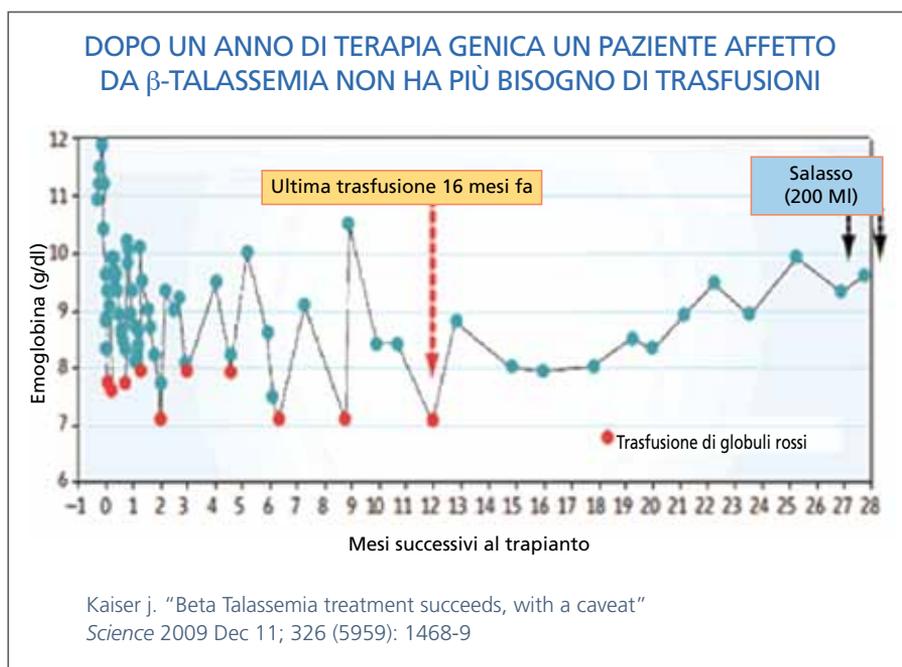


l'isolatore; ciò vale anche dopo 14 settimane dal trapianto che nel topo, va ricordato, corrispondono a tre anni per l'uomo. Dopo dieci mesi dal trapianto, i livelli di maturazione sia di RNA sia di proteina umana sono ancora alti, soprattutto anche nei topi secondari. Ciò significa che, prendendo il midollo di questi topolini corretti geneticamente e inserendolo in un topo talassemico, riusciamo a curare il secondo topo, che chiamiamo secondario, realizzando una terapia che può essere definita a lungo termine. Studiando anche le colonie di milza di questi topolini, è stato osservato che questo vettore isolato – chiamato TNS9 e in via di brevetto, ragion per cui lo studio, inviato al *National Cancer Institute*, ancora non è stato pubblicato – possiede probabilità di espressione maggiori.

## LE PROSPETTIVE

Con un vettore molto simile a quello studiato dal gruppo di Palermo sono stati già trattati due pazienti in Francia. Il protocollo francese prevede il trattamento di dieci pazienti, cinque con Talassemia e cinque con Drepanocitosi. In un primo paziente la terapia genica non è andata bene, nel senso che non c'è stato un trasferimento efficiente, non si sono corrette moltissime cellule per le condizioni che possiamo definire "di produzione" del vettore, anche se il paziente sta bene, dal momento che gli è stata restituita la metà di midollo.

Il secondo è stato sottoposto alla terapia due anni e mezzo fa, ovvero da 30 mesi. Inizialmente ha avuto delle trasfusioni che hanno accompagnato il midollo nella riproduzione. È un paziente betaE beta0, una patologia ta-



lassemica a tutti gli effetti, sin da ragazzino trasfusione-dipendente. Due anni e mezzo fa il paziente aveva 18 anni, con 4,5 - 5 grammi di emoglobina quando non era trattato. Attualmente, dopo 18 mesi senza trasfusione, presenta oltre 8,5 - 9,5 grammi di emoglobina, a esclusiva produzione del vettore.

Il rovescio della medaglia è che in questo paziente è in atto al momento un'espansione clonale benigna, ovvero un clone è più rappresentato degli altri, a causa dell'infezione del vettore vicino ad un gene connesso alla liposi, a tumori benigni.

L'altro vettore è stato studiato anche nelle cellule dei pazienti talassemici siciliani, anche se solo in laboratorio, non ancora in vivo. La sperimentazione di questo vettore dovrebbe presto iniziare al *Memorial Sloan Kettering Center* di New York diretto dal professor Sadelain.

La speranza è dunque di avviare nel 2010 la sperimentazione di un protocollo che preveda 10 pazienti, visto che tale protocollo

ha già ricevuto nel febbraio 2010 l'approvazione della FDA. Due dei nostri pazienti sono stati mandati a New York per fare la mobilizzazione e la raccolta delle cellule staminali mediante aferesi, non conoscendo quante cellule possono essere mobilizzate nei talassemici con questa tecnica di prelievo, con la quale è possibile sottrarre uno o più emocomponenti, restituendo al soggetto trattato la quota che non s'intende trattenere. Le raccolte sono andate benissimo, visto che sono state mobilizzate abbastanza cellule per poter eseguire la terapia genica di questi pazienti.

Un terzo paziente è un paziente americano. Mancano altri due pazienti per concludere questo primo trial di mobilizzazione, che ci è stato richiesto dagli Stati Uniti prima di iniziare il trial di terapia genica. Poiché il protocollo americano prevede la mobilizzazione e non il prelievo dal midollo osseo, è stato richiesto che tutti e cinque i pazienti eseguano la mobilizzazione.

- La sperimentazione della terapia genica, dopo che ha superato i problemi legati all'espressione del vettore e il vaglio della FDA e della RDA, è attualmente nella fase I, incentrata sulla verifica dell'eventuale tossicità.
- La terapia genica può curare anche le Drepanocitosi, attraverso un vettore di tipo I o II che contenga il gene gamma o il gene gamma e beta: un 20-30% di espressione dell'emoglobina fetale è in grado di proteggere dalla falcizzazione dell'eritrocita.
- Il protocollo americano per la terapia genica preferisce la sperimentazione su pazienti che non presentano la milza aumentata o che siano stati splenectomizzati; quello francese, invece, prevedendo il prelievo delle cellule dal midollo osseo, non ha problemi di selezionare una milza particolare.
- È fondamentale avere dei Centri che seguano bene i pazienti talassemici, per evitare che l'insorgere di complicanze secondarie possa pregiudicare la possibilità di eseguire la terapia genica.

### Articoli scientifici citati

Acuto, Santina, Rosalba Di Marzo, Roberta Calzolari, Elena Baiamonte, Aurelio Maggio e Giovanni Spinelli, Functional characterization of the sea urchin sns chromatin insulator Spinelli in erythroid cells. *Blood Cells, Molecules, and Disease*, novembre-dicembre 2005, vol. 35, n. 3, pp. 339-344.

Chad M. *et al.* Therapeutic haemoglobin synthesis in  $\beta$ -thalassaemic mice expressing lentivirus-encoded human  $\beta$ -globin. *Nature*, luglio 2000, 406, pp.82-86.

Cavazzana-Calvo, Marina, *et al.* Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease. *Science*, aprile 2000, vol. 28, n. 5466, pp. 669-672.

Di Simone, P. *et al.* The sea urchin sns insulator blocks CMV enhancer following integration in human cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2001, 284, pp. 987-992.

Kaiser, Jocelyn,  $\beta$ -Talassemia Treatment Succeeds, With a Caveat. *Science*, 2009, vol 326, n. 5959, pp. 1468-1469.

# 7. Appendice





## Appendice

---



### **Legge Regionale n. 20 del 01/08/1990**

### **Interventi in materia di talassemia**

(G.U. Regione Siciliana n. 37 del 04.08.1990)

Regione Siciliana

L'Assemblea Regionale Siciliana ha approvato

Il Presidente regionale promulga la seguente legge:

#### **Art. 1**

Alle associazioni di volontariato di talassemici e/o di genitori o parenti di talassemici, aventi sede ed operanti nel territorio della Regione siciliana, sono concessi contributi per:

- a) la realizzazione di programmi rivolti all'informazione e prevenzione del fenomeno della talassemia e delle altre forme concorrenti di emoglobinopatie ivi compreso il fenomeno dei portatori sani di talassemia;
- b) l'attuazione di interventi volti a garantire la tutela della salute dei soggetti affetti da forme di emoglobinopatia nei luoghi di lavoro;
- c) il sostegno psicologico e sociale, ivi compresa l'attività di segretariato sociale, in favore dei talassemici;
- d) il funzionamento delle medesime associazioni.

#### **Art. 2**

1. I contributi di cui all'articolo 1 possono essere concessi, con le stesse modalità, anche per la promozione dell'immagine dei talassemici nella società e per la lotta, anche sotto il profilo legale, alla loro emarginazione negli ambiti di vita e di lavoro.
2. L'erogazione dei contributi alle associazioni è disposta con decreto dell'Assessore regionale per la sanità.

#### **Art. 3**

1. I programmi di cui alla lettera a dell'articolo 1, predisposti dalle associazioni, sono presentati entro e non oltre il mese di marzo di ogni anno all'Assessorato regionale della sanità.

2. I contributi di funzionamento di cui alla lettera d dell'articolo 1 sono concessi in relazione alle spese preventivate ed in ogni caso in misura non superiore a lire 50 milioni per ciascuna associazione.
3. È fatto obbligo alle associazioni beneficiarie di presentare, entro il 31 gennaio dell'esercizio successivo a quello di concessione, la documentazione in originale relativa alle spese effettivamente sostenute pena la decadenza per l'anno successivo dal diritto ai contributi previsti dalla presente legge.
4. I programmi e gli interventi di cui alle lettere a, b e c dell'articolo 1 e di cui all'articolo 2 sono finanziati per l'intera spesa ammessa fino ad un massimo di lire 50 milioni per ciascuna associazione.

#### Art. 4

1. I contributi di cui agli articoli 1 e 2 saranno attribuiti alle associazioni ed ai richiedenti da una commissione regionale composta da dieci membri, nominati dall'Assessore regionale per la sanità, della quale fanno parte, oltre all'Assessore o un suo delegato, tre talassemici adulti e/o genitori o parenti di talassemici nominati dalla Lega italiana per la lotta contro le emopatie e i tumori dell'infanzia della Regione siciliana, un funzionario medico dell'Assessorato ed uno amministrativo che assume anche la veste di segretario della commissione e quattro medici distintisi nella diagnosi, cura e prevenzione della talassemia, secondo un regolamento che verrà emanato dall'Assessore regionale per la sanità entro tre mesi dall'entrata in vigore della presente legge.

#### Art. 5

1. L'Assessore regionale per la sanità, sentita la commissione di cui all'articolo 4, è autorizzato a concedere contributi a copertura dell'intera spesa per la realizzazione, da parte di ricercatori singoli o in équipe operanti in strutture sanitarie pubbliche, di progetti di ricerca sulla prevenzione e cura della talassemia.
2. I progetti di ricerca possono avere carattere pluriennale. Nei limiti di un triennio il contributo per la realizzazione di ciascun progetto non può superare lire 150 milioni per anno.

#### Art. 6

1. I programmi di cui alla lettera a dell'articolo 1 possono prevedere interventi diretti all'informazione nelle scuole di ogni ordine e grado della Regione.
2. L'Assessorato regionale della pubblica istruzione, anche attraverso i provveditorati agli studi della Regione, assume ogni iniziativa necessaria all'attuazione degli interventi di cui al comma 1.
3. I consultori familiari pubblici operanti nella Regione e i consultori familiari privati beneficiari dei contributi regionali sono tenuti a realizzare corsi di informazione finalizzata a diffondere la conoscenza del fenomeno della talassemia e a prevenirne la diffusione anche su proposta e d'intesa con le associazioni di cui all'articolo 1.

4. I comuni hanno l'obbligo di distribuire ai cittadini materiale illustrativo per la prevenzione della talassemia anche attraverso gli uffici di stato civile al momento della richiesta dei documenti per il matrimonio.

#### **Art. 7**

1. Ai cittadini affetti da forme gravi di talassemia riconosciute da un centro per la diagnosi, cura e prevenzione della talassemia esistente nel territorio nazionale o regionale e registrate dall'Osservatorio epidemiologico della Regione, sempreché residenti da almeno un anno nel territorio della Regione, è concessa un'indennità vitalizia a titolo personale nella misura di lire 500.000 mensili, rivalutata annualmente con decreto dell'Assessore per il bilancio e le finanze in relazione ai dati ISTAT sul tasso di inflazione registrato nell'anno precedente.
2. L'indennità è cumulabile con altre provvidenze previste da leggi statali e regionali.
3. Ai soggetti di cui al comma 1 residenti in comuni distanti oltre 20 chilometri dai luoghi di cura è concessa altresì un'indennità pari a lire 200 per chilometro con riferimento ai giorni di cura.
4. L'indennità di cui al comma 1 è raddoppiata per coloro che risultano da almeno il biennio precedente residenti nelle isole minori siciliane e non è cumulabile con l'indennità di cui al comma 2.
5. Le modalità di concessione delle indennità di cui al presente articolo sono determinate con regolamento che verrà emanato dall'Assessore regionale per la sanità entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge.

#### **Art. 8**

1. Tra i centri per la talassemia della Regione è istituito un sistema informativo automatizzato costituito da una rete di supporti informatici collegati con l'Osservatorio epidemiologico regionale.
2. Il sistema ha tra i suoi scopi la gestione clinica automatizzata dei pazienti, l'archiviazione dei loro dati individuali, la gestione del Registro siciliano delle talassemie ed emoglobinopatie (R.E.S.T.E.) e l'archiviazione dei dati individuali non nominativi relativi ai cittadini che effettuano esami per la ricerca dello stato di portatore di talassemia.
3. Ad ogni talassemico è distribuito un documento identificativo da utilizzare anche per la fornitura diretta dei presidi sanitari necessari per la terapia della malattia.

#### **Art. 9**

1. Per le finalità di cui al titolo I della legge regionale 20 aprile 1976, n. 41, l'Assessore regionale per la sanità è autorizzato a concedere contributi e sovvenzioni sino all'ammontare complessivo di lire 9.600 milioni per l'anno finanziario 1990, di cui lire 4.800 milioni destinati a far fronte alle spese sostenute e documentate dagli enti ed associazioni di cui agli articoli 2 e 3 della medesima legge regionale 20 aprile 1976, n. 41, nel corso dell'esercizio 1989.

2. È altresì autorizzata per l'esercizio finanziario 1990 la spesa di lire 200 milioni per le finalità di cui al titolo II della legge regionale 20 aprile 1976, n. 41.

#### **Art.10**

1. Per le finalità della presente legge è autorizzata per l'anno finanziario 1990 la spesa complessiva di lire 22.200 milioni, cui si fa fronte con parte delle disponibilità del capitolo 21257 del bilancio della Regione per l'anno medesimo, così ripartita:
  - a) per le finalità di cui agli articoli 1 e 2: lire 700 milioni;
  - b) per le finalità di cui all'articolo 5: lire 1.000 milioni;
  - c) per le finalità di cui all'articolo 7, commi 1 e 4: lire 10.000 milioni;
  - d) per le finalità di cui all'articolo 7, comma 3: lire 100 milioni;
  - e) per le finalità di cui all'articolo 8: lire 600 milioni;
  - f) per le finalità di cui all'articolo 9: lire 9.800 milioni.
2. Per gli anni successivi al 1990, gli oneri derivanti dalla presente legge con esclusione di quelli per le finalità dell'articolo 8 saranno determinati ai sensi dell'articolo 4, secondo comma, della legge regionale 8 luglio 1977, n. 47.
3. Gli oneri discendenti dall'applicazione della presente legge relativi al triennio 1990 - 1992, valutati in lire 41.000 milioni, trovano riscontro nel bilancio pluriennale della Regione, codice 05 - Progetto strategico << E >>: Attivazione e qualificazione dell'intervento sociale.

#### **Art.11**

1. La presente legge sarà pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Regione siciliana.
2. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarla e di farla osservare come legge della Regione.

## Ringraziamenti

---

A nome della Lega vorrei ringraziare tutte le persone che hanno partecipato ai sette incontri che si sono svolti nell'ambito del progetto: "Talassemia e Drepanocitosi, Diritti al Centro" e alla realizzazione di questo Libro Bianco.

Ringrazio tutti i relatori intervenuti e in special modo coloro i quali hanno assicurato la loro presenza più di una volta, il Professor Aurelio Maggio, il Professor Avvocato Alessandro Garilli, l'Avvocato Giuseppe Collerone, l'Avvocato Filippo Calà, la Dottoressa Santina Acuto e la Dottoressa Valentina Motta.

Ringrazio inoltre le Associazioni siciliane, e i rispettivi Presidenti, che hanno aderito al progetto, Novartis, che con il suo sostegno determinante ha reso possibile l'iniziativa, lo staff della Lega Italiana per la Lotta contro le Emopatie e i Tumori dell'Infanzia - Regione Sicilia, Collage Congressi e Pro Format Comunicazione, per il grande supporto progettuale e organizzativo.

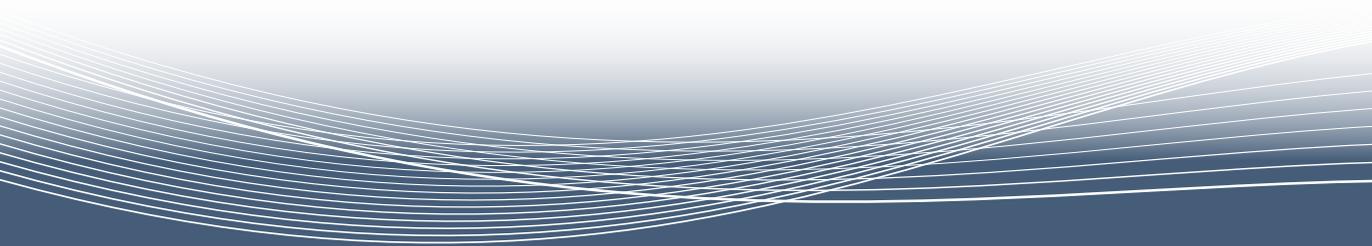
Un grazie speciale a Lella, Vittoria, Chiara, Renato, Alessandra e Patrizia.

*Loris Giambrone*









**Segreteria Lega Italiana per la Lotta  
contro le Emopatie e i Tumori dell'Infanzia  
Regione Sicilia**

Caltanissetta, Via Rosso di San Secondo, 120  
tel. +39 0934 553054 - 333 1763003  
abemopatico@virgilio.it

**Segreteria organizzativa**

Collage Congressi  
Palermo, Via U. Giordano 37  
tel. +39 091 6814222 - 6818545  
pierosola@collagecongressi.it

**Ufficio Stampa**

Pro Format Comunicazione  
Roma, Via Flavio Domiziano 10  
tel. +39 06 5417093  
ufficiostampa@proformatcomunicazione.it

Iniziativa realizzata  
con il contributo di

