

Terapie inducenti l'Hb F per prevenire la retinopatia da Sickle Cells



XL Congresso

Il timing del glaucoma

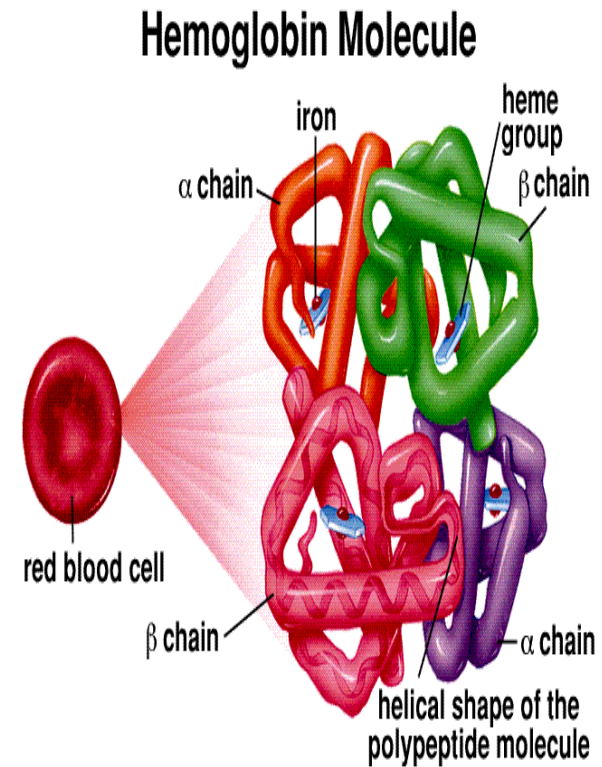
Chirurgia della macula



D. Rocca,
R. Amato, A. Messina, M. Toro,
R. Rosso, D. Scollo, C. Gagliano

Drepanocitosi (SCD)

- ✓ Gruppo di anemie emolitiche croniche ereditarie caratterizzate da un'emoglobina anomala: **l'emoglobina S**
- ✓ Mutazione puntiforme in posizione 6 della catena β **globinica** dell'acido glutammico con una valina
- ✓ Rappresenta nel mondo la più comune patologia genetica (Aliyu 2007)
- ✓ Stroke sintomatico nell'11% dei casi prima dei 20 anni (Earley 1998)



GLOBULO ROSSO
NORMALE



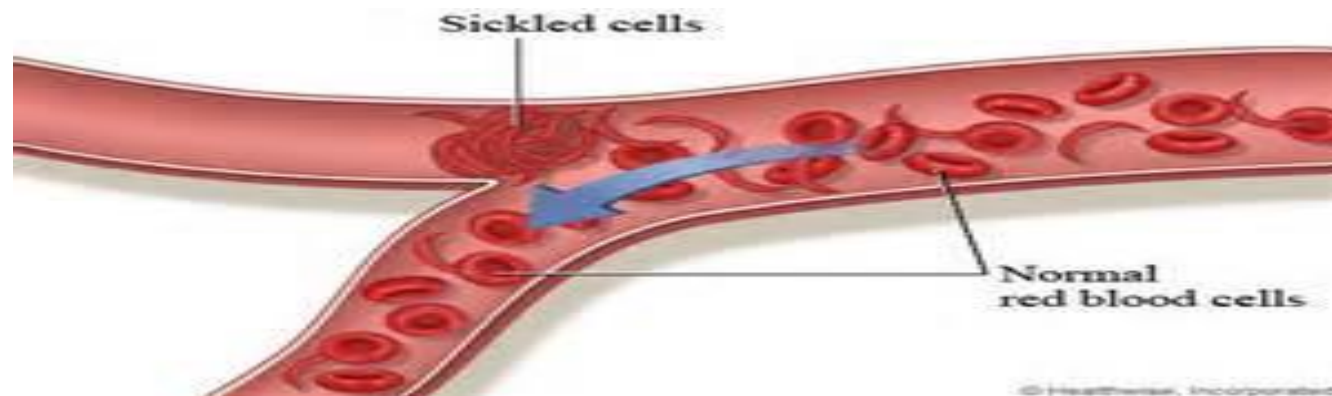
GLOBULO ROSSO
FALCIFORME

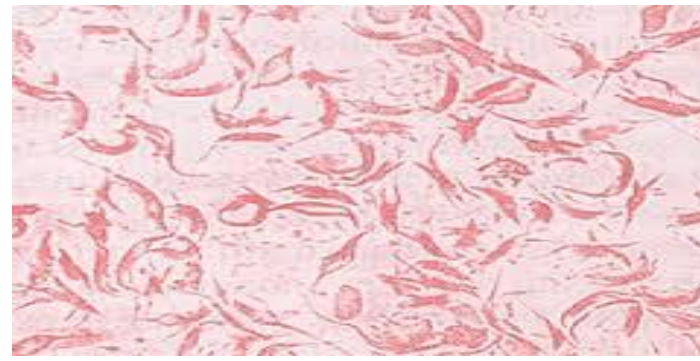
- ✓ Trasmissione autosomica recessiva
- ✓ La malattia si presenta negli omozigoti, negli eterozigoti composti per β -talassemia, o per HbC (HbS/HbC). "Trait" in genere benigno
- ✓ In Italia Aplotico Benin

Hb S in condizioni di basse tensioni di O₂ gelifica e conferisce al globulo rosso la forma a falce (sickle)



La deformazione, l'irrigidimento e la fragilità del globulo rosso causano crisi vaso-occlusive dolorose e anemia emolitica cronica



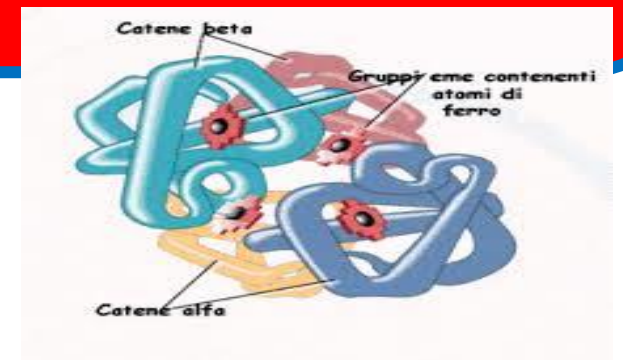


Prime manifestazioni di SCD dopo i 3 mesi di vita

SCD meno grave negli aplotipi con elevati livelli Hb F

La concentrazione corpuscolare di Hb è costante (livelli maggiori di Hb F determinano livelli più bassi di Hb S)

Hb F ruolo protettivo grazie al suo forte potere inibitore sulla polimerizzazione dell'Hb S con formazione di molecole ibride $\alpha^2\beta^s\gamma$



Anemia falciforme-crisi microinfartuali

Fattori scatenanti: infezioni, febbre,
acidosi, ipossia, disidratazione.

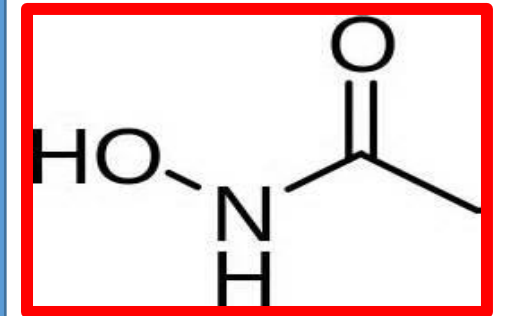
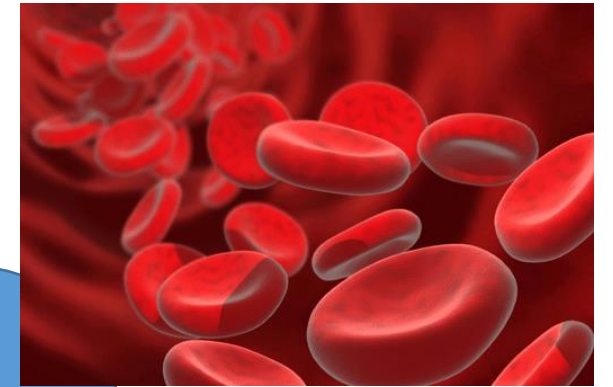


Dolore intenso da ischemia associato
a manifestazioni cliniche diverse a
seconda del distretto interessato
(osso, addome, rene, cervello, **occhio**)



Terapia

- ✓ Trapianto di midollo osseo allogenico
- ✓ Terapia genica
- ✓ Inibizione della polimerizzazione dell'Hb S e **induzione Hb Fetale (Idrossiurea)**, eritropoietina, 2deoxy5azacitidina.
- ✓ Riduzione dell'intrappolamento dei globuli rossi nel microcircolo (vasodilatatori)
- ✓ Idratazione eritrociti: clotrimazolo, magnesio pidolato
- ✓ Agenti antitrombotici: eparina, ticlopidina, warfarin.
- ✓ Riduzione cellule con HbS : trasfusioni, aferesi.



Idrossiurea



- ✓ Inibitore del ciclo cellulare in fase S (inibitore della ribonucleasi reductasi)
- ✓ L'idrossiurea permette la formazione di cellule «F» (contente sia Hb F che Hb adulta) attraverso una «riprogrammazione» dei progenitori eritroidi con notevole riduzione di cellule adulte (Ballas, Br J Haematol 1999)
- ✓ Migliora flusso ematico e riduce adesione endoteliale (Charade 1996)

- ✓ < Crisi dolorose, < complicanze gravi, < numero trasfusioni
- ✓ Scarsi segni collaterali ai dosaggi terapeutici (10/mg/Kg/die fino a un max di 20/mg/Kg/die): teratogenicità, idiosincrasia, leucopenia, alterazioni cutanee
- ✓ Elevata efficacia terapeutica (90% dei soggetti trattati presenta incremento Hb F)
- ✓ Utilizzo abbastanza sicuro anche nei bambini (N. Green, Pediatr Res. 2014 January)



Manifestazioni oculari

SEGMENTO ANTERIORE:

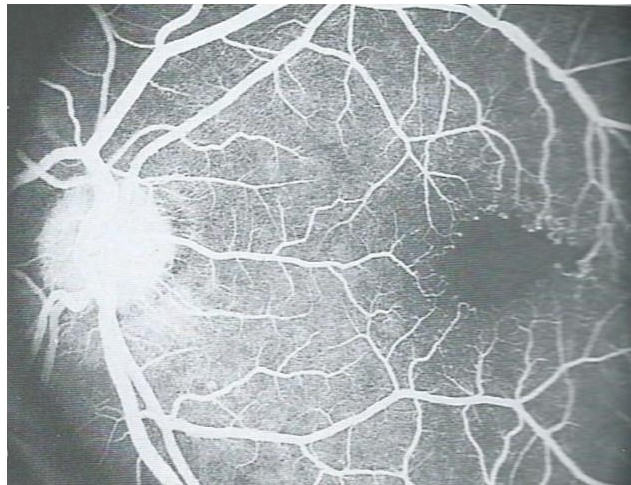
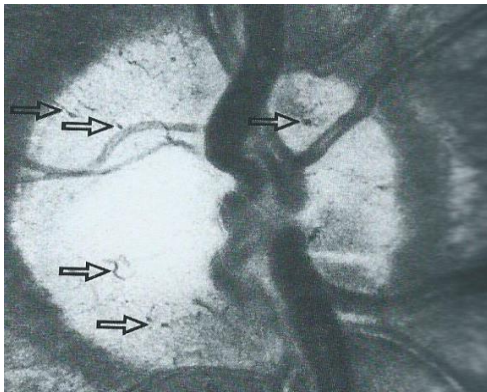
- ✓ Alterazione vasi congiuntivali
- ✓ Atrofia settoriale iridea
- ✓ Sinechie anteriori e posteriori



Manifestazioni oculari

Alterazioni retiniche non proliferanti:

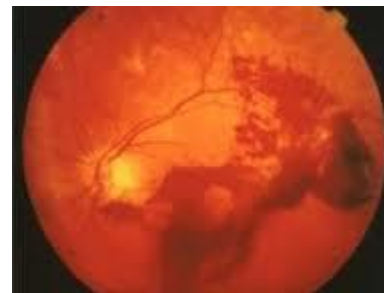
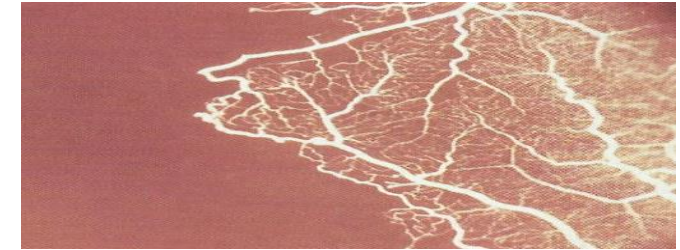
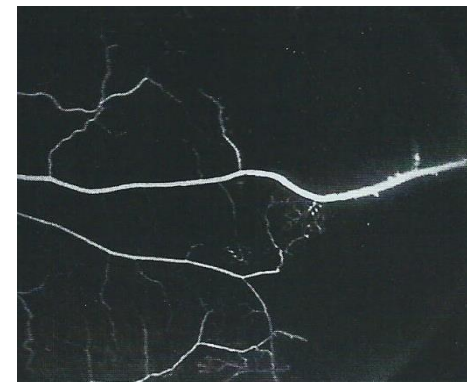
- ✓ Tortuosità vascolare (anse a forcina)
- ✓ Emorragie rosa salmone
- ✓ Macchie iridescenti
- ✓ Lesioni tipo «black sunburst»
- ✓ « Segno della depressione maculare »
- ✓ « Segno della papilla falciforme »



Manifestazioni oculari

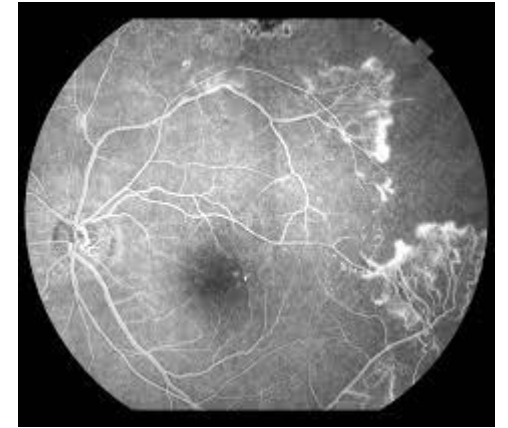
Alterazioni retiniche proliferanti: 5 stadi di Goldberg

- ✓ I stadio: occlusione arteriolare
- ✓ II stadio: anastomosi AV periferiche
- ✓ III stadio: neovascolarizzazione periferica (gorgonie)
- ✓ IV stadio: emorragia vitreale
- ✓ V stadio: distacco di retina



[Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study.](#)

Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC.
Ophthalmology. 2005 Nov;112(11):1869-75. Epub 2005 Sep 19.
PMID:



[The ocular manifestations of sickle-cell disease: a prevalence and natural history study.](#)
Clarkson JG.

Trans Am Ophthalmol Soc. 1992;90:481-504.
PMID:



[Risk factors for proliferative sickle retinopathy.](#)

Fox PD, Dunn DT, Morris JS, Serjeant GR.
Br J Ophthalmol. 1990 Mar;74(3):172-6.
PMID:

[Sickle cell retinopathy in Jamaican children: further observations from a cohort study.](#)

Talbot JF, Bird AC, Maude GH, Acheson RW, Moriarty BJ, Serjeant GR.
Br J Ophthalmol. 1988 Oct;72(10):727-32.
PMID:



Studio: effetto dell'idrossiurea sulla prevenzione della retinopatia da sickle cell (SCD)

Materiali e Metodi:

✓ 123 pazienti con SCD suddivisi in due sottogruppi: 70 pz trattati con idrossiurea e 53 non trattati

✓ **Compilazione scheda arruolamento** (dati anagrafici, anamnesi, assetto genetico, eventuali trasfusioni, eventuali crisi falcemiche, terapia farmacologica)

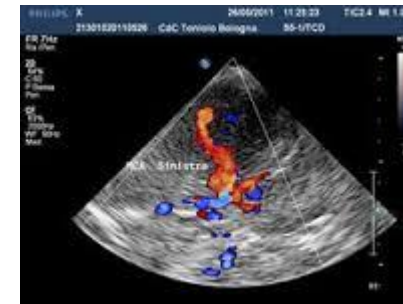
✓ **Esami di laboratorio:** emocromo con formula (MCV, HT, MCH, MCHC, Hb, G.R., G.B., PLT, Reticolociti, Formula Leucocitaria, Eritroblasti, HbF, HbS, HbA1, HbA2), γ GT, AST, ALT, LDH, Bilirubina Totale (Dir e Indir), glicemia, azotemia, creatininemia, proteine totali e protidogramma, fosfatasi alcalina, FEP, sideremia, transferrina, ferritina

✓ **Valutazione oftalmologica** a To comprendente:

- questionario rilevazione disturbi soggettivi (bruciore, prurito, arrossamento, fotofobia, astenopia, miodesopsie, fotopsie) con score da 0 a 3,
- **Visita oftalmologica completa**

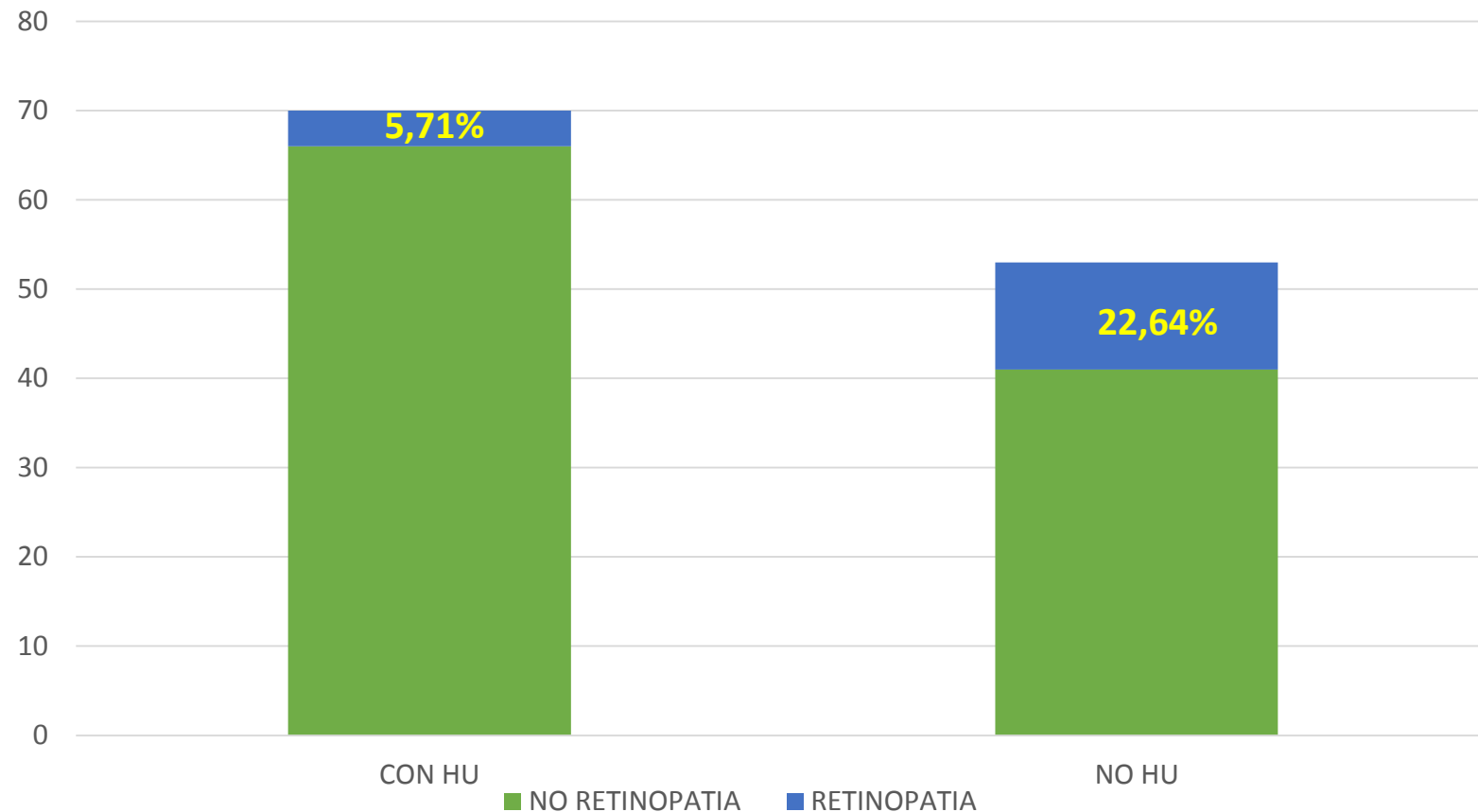
Studio: effetto dell'idrossiurea sulla prevenzione della retinopatia da sickle cell (SCD)

- ✓ Pz con alterazioni retiniche, maculari o del nervo ottico sono stati sottoposti ad esame fluorangiografico, tomografia a coerenza ottica e campo visivo.
- ✓ Pz con retinopatia proliferante sono stati sottoposti anche RMN ed a TCD
- ✓ Il follow-up dei pazienti è stato effettuato annualmente o semestralmente nei casi in cui venivano rilevate complicanze della malattia.
- ✓ Ad oggi follow up di 5 anni



Risultati

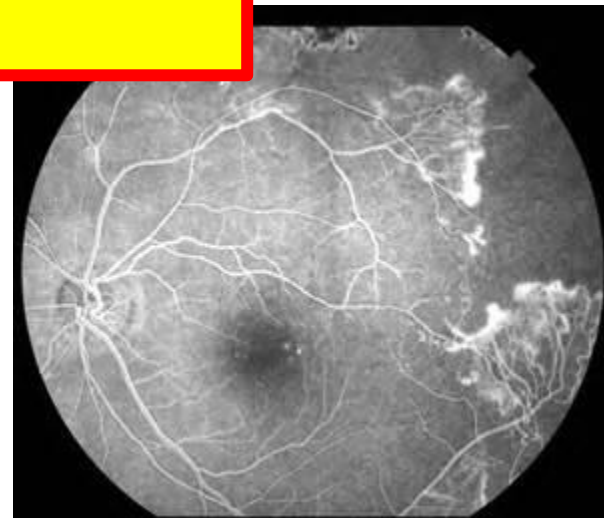
- ✓ 16 pazienti su 123 (13%) hanno sviluppato retinopatia
- ✓ Nel gruppo trattato con HU (70 pazienti) 4 pazienti (5,71%) hanno sviluppato retinopatia
- ✓ Nel gruppo non trattato (53 pazienti) il 22,64% (12 pazienti) ha presentato segni di retinopatia



Risultati

Indipendentemente dalla terapia con HU

- ✓ I pazienti con HbF <15% hanno una probabilità **7.1** volte maggiore di sviluppare retinopatia.
- ✓ Nel gruppo di pz trattati con HU, quelli con retinopatia presentavano livelli di HbF più bassi rispetto a quelli dei pz senza retinopatia (9% vs. 16%; $P = 0.005$).

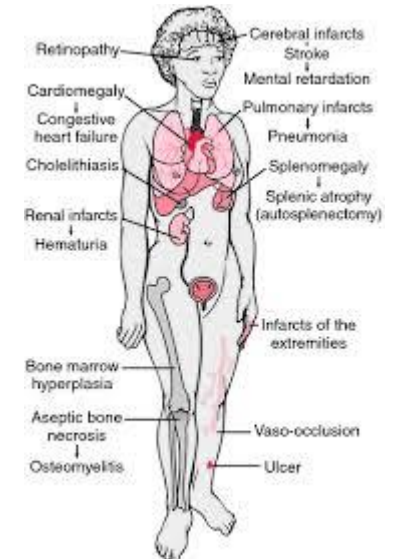


Conclusioni

La SCD rappresenta nel mondo una patologia largamente diffusa, presenta sequele spesso invalidanti e riduzione delle aspettative di vita.

Il farmaco a tutt'oggi più sicuro, più efficace e più utilizzato, nel suo trattamento è l'idrossiurea in quanto in grado di ridurre le crisi falcemiche, il numero di trasfusioni necessarie e il rischio di insorgenza di gravi complicanze.

Il nostro studio ha confermato la sua validità anche nel ridurre l'insorgenza di complicanze oculari e in particolar modo di retinopatia.





S.O.Si.
Società Oftalmologica Siciliana

XL Congresso

Il timing del glaucoma

Chirurgia della macula



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**

Hilton Hotel Giardini Naxos

16 • 17 • 18 Aprile 2015