

# **Screening della Drepanocitosi per la presa in carico precoce dei pazienti in un'area ad elevata prevalenza: Centro Sanitario di Kouve in Togo**

## **INFORMAZIONI SINTETICHE**

### **SINTESI DELL' INTERVENTO ED OBIETTIVI:**

Obiettivo dello studio e della sua applicazione è stato il riconoscimento precoce della Drepanocitosi mediante screening antenatale e neonatale in modo da ridurre mortalità e morbilità legati a questa malattia e migliorare la qualità delle condizioni di salute del bambino e della madre.

### **FINALITA':**

Riduzione delle complicanze ostetriche delle donne con Drepanocitosi e riduzione della mortalità infantile dei bambini affetti da Drepanocitosi durante i primi anni di vita.

### **Descrizione dei Partecipanti**

#### **Associazione “Casa di Accoglienza alla Vita Padre Angelo” – ONLUS - Trento**

L'associazione “Casa d'Accoglienza Padre Angelo”, che si occupa da più di 35 anni delle situazioni di rischio, sia di tipo sociale che sanitario, per madri e bambini, è un'istituzione profondamente radicata nella realtà trentina, dove ha dimostrato e dimostra di saper cogliere le esigenze di tali difficoltà e di darvi una concreta e significativa risposta.

Più volte si è fatta interprete di problematiche legate alla maternità e all'infanzia, sostenendo progetti anche nelle realtà internazionali con l'obiettivo di promuovere il ruolo della donna e tutelare la maternità e l'infanzia.

In tale ottica il Presidente dell'Associazione, avvalendosi della professionalità acquisita in campo pediatrico e nel settore sanitario, in particolare nell'ambito dell'infezione da HIV/AIDS, ha realizzato vari progetti per favorire la cura di madri e bambini con infezione da HIV in vari paesi dell'Europa dell'Est e, da diversi anni, nell'Africa Sub-Sahariana.

### **Centro Sanitario di Kouvé -Togo**

Il Centro sanitario di Kouvé, di cui fa parte anche la struttura per ammalati di AIDS “Padre Luigi”, accoglie le fasce più deboli della popolazione che necessita maggiormente di cure in una vasta zona del Togo, la regione dello Yoto.

L'Associazione con un intervento diretto della Provincia Autonoma di Trento, ha realizzato la costruzione di un Reparto di Maternità in grado di offrire assistenza sanitaria adeguata alle donne al momento del parto in una realtà come quella del Centro Africa, dove le morti da parto possono raggiungere percentuali del 14 % sul numero totale dei parti. Inoltre, è stato implementato un preciso protocollo d'intervento per la prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'infezione da HIV. Quanto realizzato ha saputo dare una prima fondamentale risposta alle gravi necessità di una vasta area del Togo, dove centri sanitari in grado di erogare servizi di assistenza e cura si possono trovare a distanze di più di 50 chilometri, con tutte le difficoltà ed i limiti legati agli spostamenti su strade sterrate, specie con persone malate. Per tale motivo è indispensabile proseguire con la stessa forza di volontà, passione e sensibilità, che presente fin dall'inizio, ha permesso il compimento di quanto è stato realizzato. Presso il Centro di Kouvè vengono attualmente seguiti più di 1000 bambini e circa 700 adulti con infezione da HIV. Il Centro, inoltre, promuove un'efficace attività di prevenzione dell'infezione da HIV attraverso l'informazione e la formazione della popolazione locale, con particolare attenzione alla prevenzione con adeguato trattamento, della trasmissione verticale del virus dalla madre al bambino.

### **Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica - Gruppo Drepanocitosi**

Presso la Struttura della Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica dell'Università di Padova a partire dal 2006 è operativo un gruppo di persone dedicato alla cura dei bambini con SCD (Gruppo Malattia Drepanocitica). Dopo un periodo di formazione specifica dei medici referenti all'estero (Inghilterra e Stati Uniti) in Centri per il trattamento e la cura della Malattia Drepanocitica, sono stati istituiti rapporti di collaborazione con altri centri veneti, italiani e stranieri per la creazione di una rete di competenze che permette di trattare al meglio questi pazienti. Attualmente a Padova vengono seguiti i pazienti pediatrici affetti da SCD, provenienti da tutto il Veneto – Est. Questi pazienti sono per l'85% di origine Africana. Allo scopo di favorire la formazione dei genitori, di tutti coloro che possano avere contatti con i pazienti e dei pazienti stessi cercando di abbattere le barriere linguistiche e culturali, il Gruppo padovano ha pubblicato un manuale in tre lingue (di cui una copia in francese che è stata utilizzata in Togo). Nel manuale la malattia e le raccomandazioni relative sono descritte mediante disegni elementari.

### **DIMENSIONE DEL PROBLEMA DELLA DREPANOCITOSI**

L'anemia a cellule falciformi è una patologia complessa, con manifestazioni multi sistemiche che richiedono cura completa per evitare complicazioni e ridurre le ospedalizzazioni.

È la malattia genetica più frequente; nel mondo ogni anno nascono più di 300,000 bambini con SCD, la maggior parte in Africa dove la prevalenza della malattia è di 20 neonati ogni 1,000 nati (*WHO 2008*).

Le Emoglobinopatie sono state riconosciute come un problema di salute globale (Weatheral 2002) e l'anemia a cellule falciformi è divenuta il paradigma delle patologie ematologiche migratorie in Europa (de Montalmbert 2007).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità e le Nazioni Unite hanno riconosciuto lo sviluppo di programmi nazionali nella cura della malattia falciforme (SCD) come una priorità per i Sistemi Sanitari

In particolare, l'OMS raccomanda di:

- Aumentare la consapevolezza della comunità internazionale del carico globale di questi disturbi
- Promuovere l'accesso equo ai servizi sanitari
- Fornire assistenza tecnica ai paesi per la prevenzione e la gestione di questi disturbi
- Promuovere e sostenere la ricerca per migliorare la qualità della vita per le popolazioni colpite.

Requisiti minimi standard per la cura completa di tale patologia comprendono lo screening neonatale o l'identificazione precoce dei pazienti, l'educazione del paziente e dei familiari, la prevenzione delle infezioni, il trattamento adeguato della malattia in fase acuta.

Negli ultimi 10 anni, nei paesi occidentali, sono stati compiuti progressi nel trattamento della drepanocitosi sotto diversi aspetti: il trattamento a lungo termine con idrossiurea ha diminuito il tasso di crisi dolorose e migliorato la qualità della vita dei pazienti con anemia falciforme; gli studi di imaging sono di aiuto nella gestione tempestiva delle complicanze potenzialmente letali, come l'ictus e la sindrome toracica acuta; il trapianto di midollo osseo, anche se non esente da rischi e non disponibile per tutti i pazienti, è in grado di curare l'anemia falciforme; programmi di regolari trasfusioni di sangue associati alla chelazione del ferro possono prevenire le complicanze; la terapia genica è stata effettuata con successo in modelli animali, ma deve ancora essere testato in studi clinici su soggetti umani. Di conseguenza, è possibile fornire una migliore qualità della vita e, in alcuni casi, una cura definitiva per i pazienti con anemia falciforme.

Tuttavia questi progressi, che sono principalmente applicabili nei paesi occidentali, hanno purtroppo ampliato il divario in termini di qualità della vita tra i pazienti nei paesi sviluppati e quelli in via di sviluppo, e questo gap può essere ridotto solo attraverso un miglioramento generale nei servizi sanitari nei Paesi ad elevata endemia come i Paesi Africani.

Allo stato attuale, gran parte della popolazione africana non riceve alcuna cura per questa malattia. Come per tutte le malattie croniche, una migliore gestione crea una domanda cumulativa per più servizi.

Sorveglianza ed educazione devono essere sviluppati a livello di comunità attraverso il sistema dell'assistenza sanitaria primaria per aumentare la consapevolezza del problema e migliorare la sopravvivenza dei soggetti affetti. Negli ultimi anni, diverse organizzazioni non governative sono nate per promuovere e sostenere programmi volti a implementare la salute dei pazienti con drepanocitosi in Africa, tra cui ad esempio l'International Fédération des Associations de lutte contre le drépanocytose en Afrique". Associazioni nazionali per la lotta alla drepanocitosi sono presenti in Benin, Burkina Faso, Camerun, Ciad, Costa d'Avorio, Congo, Ghana, Guinea, Mali, Niger, Nigeria, Senegal e Togo.

Ulteriori collaborazioni a livello regionale, nazionale e globale sono necessarie per assicurare che i governi dei paesi colpiti e le agenzie umanitarie internazionali siano pienamente consapevoli della portata del problema e prestino attenzione all'anemia falciforme.

In Togo la prevalenza di tale patologia si assesta circa sul 15-20% della popolazione e nel centro di Kouvé (circa 500 nati all'anno) non è presente alcun programma di prevenzione e di follow-up dei pazienti affetti. Questi vengono infatti trattati unicamente quando la patologia si manifesta nella sua fase acuta, spesso con complicanze infettive letali.

In considerazione della portata del problema di salute pubblica, un approccio globale alla prevenzione e alla gestione dell'anemia falciforme è urgente.

## **SCREENING ANTENATALE E NEONATALE**

I criteri raccomandati perché un'attività di screening in risulti efficace vennero pubblicate dalla WHO nel 1968, rimanendo ad oggi ancora applicabili ed applicati. Secondo la WHO perché un programma di screening sia giustificato è necessario che la malattia rappresenti un importante problema di salute, esista un trattamento, che se introdotto precocemente "durante la fase di latenza" cambi la sua storia naturale della stessa ed esista un test diagnostico, accettabile e poco costoso.

La drepanocitosi soddisfa tutti i criteri sopracitati e lo screening per la malattia (universale a tutti gli individui della popolazione) è raccomandato con livelli di evidenza B. Infatti sebbene non vi siano studi randomizzati e controllati che provino l'efficacia dello screening neonatale l'importanza dello stesso è supportata dallo studio sull'utilizzo della profilassi con penicillina e da studi osservazionali sull'impatto di programmi di screening di popolazioni.

Le modalità di esecuzione prevedono che il prelievo possa essere eseguito da sangue di cordone o da tallone (gocce di sangue essiccate).

Le tecniche di laboratorio di più largo impiego sono rappresentate dalla HPLC e dalla focalizzazione isoelettrica. Quando un esame risulta alterato è raccomandabile ripeterlo utilizzando la metodica non impiegata in prima istanza. I

test di laboratorio consentono di individuare anche gli eterozigoti e quindi di attuare programmi di consulenza prenatale.

L'identificazione degli individui affetti deve essere seguita da programmi di formazione comprensibili per i familiari e i pazienti, nonché dalla presa in carico del bambino da un Centro specializzato al fine di attuare tutte le misure preventive raccomandate (profilassi penicillinica dai 2 mesi di vita, vaccinazioni etc) e programmare per il bambino un adeguato follow-up.

## **STRATEGIE DI CURA**

La mortalità infantile per drepanocitosi è elevata nei primi anni di vita, per infezioni e complicanze acute come il sequestro splenico e le crisi vaso-occlusive. La diagnosi precoce, la profilassi anti-infettiva e la formazione dei genitori hanno ridotto la mortalità infantile drasticamente.

Mortalità e morbilità dell'anemia falciforme possono essere efficacemente ridotte attraverso un equilibrio tra la gestione della malattia e dei programmi di prevenzione, con interventi relativamente semplici e poco "costosi":

- screening neonatale per l'identificazione precoce dei pazienti
- adeguata informazione per i pazienti e care givers
- antibioticoterapia per la profilassi e cura delle infezioni
- abbondante assunzione di liquidi
- alimentazione sana
- supplementazione di acido folico
- adeguata terapia antidolorifica

## **OBIETTIVO GENERALE DEL PROGETTO**

Obiettivo generale del progetto, in sintonia con le indicazioni dell'OID "Organizazion internationale de la lutte contre la Drepanocitose" ([www.drepadon.org](http://www.drepadon.org)) della quale il Togo fa parte, è stato quello di migliorare le procedure diagnostiche e l'assistenza ai bambini e alle loro famiglie affetti da drepanocitosi nel distretto di Kouve in Togo.

I bambini affetti sono stati identificati attraverso lo screening antenatale delle donne in gravidanza e successivo test neonatale dei bambini di madri portatrici di gene S. L'identificazione delle mamme portatrici durante la gravidanza ha permesso la riduzione delle complicanze della gravidanza stessa e di quelle perinatali in conseguenza di una assistenza mirata, come la programmazione del parto in un ambiente che possa garantire un eventuale cesareo.

## ATTIVITA SVOLTE

- Screening delle donne in gravidanza seguite presso il centro sanitario di Kouvè per prevenire le complicanze della gravidanza
- Screening neonatale e dei bambini a rischio
- Informazioni e counselling a genitori e pazienti
- Immunizzazione e trattamento con penicillina per la profilassi delle infezioni
- Trattamento delle fasi acute

## AZIONI COLLATERALI

1. **Formazione** del personale sociosanitario (assistenti sociali, infermieri e medici) per la presa in carico del paziente con drepanocitosi e per la diffusione dell'informazione ai genitori.

L'attività svolta in Togo a Lomè, sede principale delle Suore della Divina Provvidenza ed a Kouvè sede del centro medico di riferimento nei mesi precedenti l'avvio del progetto ed in itinere mediante incontri periodici.

Sono state svolte lezioni frontali e momenti di confronto in piccoli gruppi.

Nello specifico il personale esperto in Drepanocitosi ha formato il personale locale, rendendolo idoneo:

- All'esecuzione e all'interpretazione di test per la diagnosi di emoglobinopatia (uso ed interpretazione di apparecchio elettroforetico);
- All'esecuzione di counselling prenatale e colloqui per la comunicazione della malattia; alla trasmissione delle informazioni necessarie alla gestione quotidiana della stessa e al riconoscimento di quelle complicanze che possono richiedere assistenza sanitaria; questo è stato effettuato mediante l'ausilio di materiale informativo contestualizzato alla realtà locale.
- Vaccinazioni estese e profilassi antibiotica con penicillina per tutti i bambini identificati come affetti fino ai 5 anni;
- Riconoscimento precoce delle crisi vaso-occlusive ed in particolare gestione tempestiva ed efficace delle crisi dolorose.

## 2. Screening del gene S

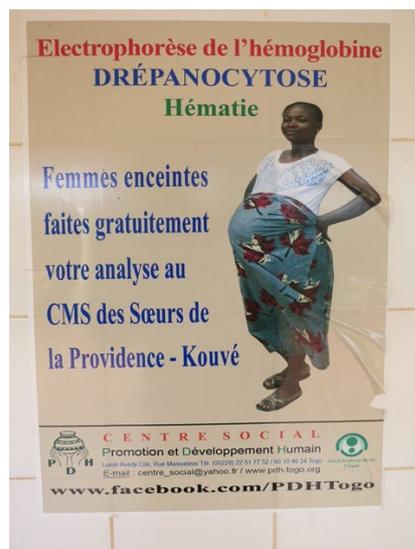
- a. **antenatale** a tutte le donne in gravidanza afferenti al centro sanitario di Kouvè è stato proposto dopo adeguata informazione ed ottenuto il consenso, l'esecuzione del test.
- b. **neonatale:** a tutti i neonati a rischio (madre riconosciuta affetta o quelli la cui madre non ha eseguito il test) è stato offerto il test di screening previa informazione e consenso informato dei genitori.

**Come e quando:** Il test è stato effettuato per le donne su un prelievo ematico eseguito in occasione di altri controlli durante la gravidanza e su cartina bibula da puntura del tallone nei neonati, prima della dimissione dal centro.

I campioni sono stati analizzati mediante elettroforesi dell'emoglobina presso il centro medico di Kouvè. Sullo stesso campione, se positivo, è stato eseguito un secondo test di conferma presso il laboratorio di Oncoematologia pediatrica di Padova mediante tecnica HPLC. Le cartine bibule periodicamente sono state inviate mediante operatori partecipanti al progetto.

3. **Presa in carico.** Entro i due mesi i pazienti che sono risultati essere positivi ai test sono stati richiamati per
  - a. la **comunicazione** della diagnosi e delle informazioni riguardanti la malattia. Tali informazioni fornite da personale esperto e con modalità adeguate al background della persona, in alcuni casi hanno previsto anche incontri successivi.
  - b. Il **controllo ematologico.** Un secondo prelievo è stato eseguito al bambino (per effettuare i test ematochimici e l'analisi genetica di controllo). L'analisi genetica per l'identificazione del gene dell'emoglobina S e suoi aplotipi è stata eseguita presso il laboratorio di Oncoematologia di Padova.
  - c. **Inizio della profilassi.** A seconda della compliance è stata eseguita la profilassi: mediante assunzione quotidiana per via orale di penicillina o somministrazione per via intramuscolare (una volta al mese in occasione dei controlli medici presso il centro)
  - d. Le **vaccinazioni:** a quelle comunemente somministrate in loco è stata aggiunta quella da pneumococco (vaccino polisaccaridico da somministrare ai due anni di vita)

- e. **Programmazione di un follow-up clinico** del paziente secondo lo schema raccomandato è stato effettuato per la durata di 3 anni. Dove possibile fino ai 5 anni di vita del paziente.
4. **Gestione ed analisi dei dati.** Tutti i dati dei pazienti sono stati registrati su un Database dedicato e protetto secondo le indicazioni generali sulla privacy (D.Lgs 196/2003) e veanalizzati dal personale partecipante al progetto.
- Qualsiasi divulgazione di informazione per motivi scientifici è stata fatta garantendo l'anonimato dei pazienti.
5. **Supervisione e valutazione** in itinere del progetto svolte dai responsabili a scadenza semestrale.



Poster per incentivare le donne in gravidanza a partecipare all'indagine clinica per aderire a eventuale trattamento e mamme e bambini seguite al centro con consegna del fascicolo esplicativa della malattia

