

1222 • 2022
800
ANNI



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Ch.mo Prof. Eugenio Baraldi

CLINICA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

Direttrice: Ch.ma Prof.ssa Alessandra Biffi

TESI DI LAUREA

DREPANOCITOSI E QUALITA' DI VITA: STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA SEVERITA' DELLA MALATTIA E SULL'IMPATTO DELL'AMBIENTE SOCIALE E FAMILIARE IN BAMBINI E ADOLESCENTI

RELATRICE: Prof.ssa Raffaella Colombatti

LAUREANDA: Desiré Fantasia

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO.....	pag. 1
ABSTRACT.....	pag. 3
1. INTRODUZIONE.....	pag. 5
1.1 DREPANOCITOSI (<i>SICKLE CELL DISEASE</i>).....	pag. 5
1.1.1 Definizione e base molecolare	pag. 6
1.1.2 Epidemiologia	pag. 7
1.1.3 Fisiopatologia	pag. 8
1.1.4 Diagnosi	pag. 11
1.1.5 Manifestazioni cliniche.....	pag. 12
1.1.6 Modello “Comprehensive Care”	pag. 16
1.1.7 Terapia.....	pag. 19
1.2 QUALITA’ DI VITA SALUTE CORRELATA.....	pag. 23
1.2.1 HRQOL nella SCD	pag. 26
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	pag. 31
3. MATERIALI E METODI	pag. 33
3.1. DISEGNO DELLO STUDIO	pag. 33
3.2. POPOLAZIONE DELLO STUDIO.....	pag. 33
3.3. STRUMENTI DI INDAGINE LEGATI ALLA DETERMINAZIONE DELLA HRQOL.....	pag. 34
3.3.1 Questionario Qualità di vita salute correlata (HRQOL)	pag. 34
3.3.2 Questionario Relazioni familiare e sociali	pag. 35
3.3.3 Questionario Status Socio-Economico (SES)	pag. 37
3.3.4 Modalità di somministrazione dei questionari	pag. 38
3.4. RACCOLTA DATI CLINICO-EMATOLOGICI	pag. 39
3.5. ANALISI STATISTICA.....	pag. 40
3.5.1 Standardizzazione dei punteggi dei questionari PROMIS.....	pag. 40
3.5.2 Analisi di confronto e relazione	pag. 42
3.5.3 Analisi longitudinale.....	pag. 42
4. RISULTATI	pag. 43
4.1. POPOLAZIONE	pag. 43
4.2. HRQOL DELLA POPOLAZIONE.....	pag. 45
4.2.1 Capacità fisiche di mobilità	pag. 45
4.2.2 Ansia.....	pag. 45
4.2.3 Sintomi depressivi.....	pag. 47

4.2.4	Fatigue	pag. 49
4.2.5	Relazione fra pari.....	pag. 50
4.2.6	Disturbi del sonno	pag. 51
4.2.7	Interferenza del dolore	pag. 52
4.2.8	Intensità del dolore	pag. 53
4.3.	HRQOL DEI PAZIENTI DAL PUNTO DI	
	VISTA DEI GENITORI	pag. 55
4.3.1	Capacità fisiche di mobilità	pag. 55
4.3.2	Ansia	pag. 55
4.3.3	Sintomi depressivi	pag. 55
4.3.4	Fatigue	pag. 56
4.3.5	Relazione fra pari.....	pag. 57
4.3.6	Interferenza del dolore	pag. 58
4.3.7	Intensità del dolore	pag. 58
4.4.	HRQOL E RELAZIONI SOCIALI	pag. 59
4.4.1	Relazione familiare della popolazione	pag. 59
4.4.2	Relazione familiare dei genitori.....	pag. 59
4.4.3	Supporto emotivo e strumentale della popolazione	pag. 60
4.5.	HRQOL E IMPATTO SOCIOECONOMICO	pag. 62
4.5.1	Anagrafica e dati economici	pag. 62
4.5.2	Ambito sociale	pag. 65
4.6.	LE VARIABILI CLINICO-EMATOLOGICHE	pag. 67
4.7.	HRQOL DELLA POPOLAZIONE CHE HA ESEGUITO TCSE.....	pag. 68
4.8.	CONFRONTO E CORRELAZIONE TRA HRQOL E VARIABILI	
	DEMOGRAFICHE E DI MALATTIA.....	pag. 69
4.8.1	Confronto T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, disturbi del sonno, interferenza e intensità del dolore tra i sessi	pag. 69
4.8.2	Confronto T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, interferenza e intensità del dolore tra le due classi di età	pag. 71
4.8.3	Confronto T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, interferenza e intensità del dolore tra genitori e figli	pag. 73
4.8.4	Correlazione T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, interferenza e intensità del dolore con valore medio annuale di Hb e delle altre varianti HbA1, HbS, HbF	pag. 74
4.8.5	Correlazione T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, disturbi del sonno, interferenza e intensità del dolore con eventi clinici	pag. 75

4.8.6 Confronto T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, disturbi del sonno, interferenza e intensità del dolore tra chi assume terapia di fondo e chi non la assume	pag. 77
4.8.7 Confronto T-score di Emotional Support e Instrumental Support.....	pag. 77
4.8.8 Confronto T-score della Relazione familiare tra genitori e pazienti	pag. 78
4.8.9 Correlazione eventi clinici con le due classi dello Status socioeconomico	pag. 78
4.8.10 Confronto preliminare T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, disturbi del sonno, interferenza e intensità del dolore tra chi ha ricevuto TCSE e chi no	pag. 80
4.9. STUDIO LONGITUDINALE	pag. 81
 5. DISCUSSIONE	 pag. 82
 6. CONCLUSIONE	 pag. 88
 Bibliografia	 pag. 90

RIASSUNTO

Introduzione. La Drepanocitosi (SCD) è una patologia genetica dell'emoglobina. Causa manifestazioni acute e croniche con compromissione multiorgano complessa, responsabile della riduzione della qualità di vita salute correlata (HRQOL) dei pazienti e delle famiglie. Di recente sono stati, pertanto, introdotti nella pratica clinica strumenti standardizzati per la misurazione della HRQOL.

La HRQOL è una dimensione multifattoriale influenzata da complicità della malattia e da variabili psicologiche, sociali, mentali ed economiche.

Obiettivo. L'obiettivo primario è stato proseguire la valutazione della HRQOL, effettuata la prima volta nel 2021, dei bambini e degli adolescenti con SCD afferenti al Centro Drepanocitosi della Clinica di Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, allargando la coorte dei pazienti. Obiettivo secondario è stato valutare se la HRQOL correla con variabili demografiche, cliniche, ematologiche, familiari, sociali ed economiche.

Metodo. L'elenco dei pazienti e le informazioni anagrafiche, anamnestiche, cliniche ed ematologiche sono stati estrapolati il 1° maggio 2022 dal database "Sickle Cell Dbase", includendo pazienti di età compresa tra 6-26 anni. La HRQOL è stata valutata con questionari generici, sia in lingua inglese che in lingua italiana: PROMIS Pediatric Profile 49 v.2.0, PROMIS Adult Profile 57 v.2.1, PROMIS Parent Proxy Profile 49 v2.0, PROMIS Family Relationships, PROMIS Pediatric Family Relationships, PROMIS Emotional Support, PROMIS Instrumental Support, Questionario Socioeconomico, somministrati in formato cartaceo. I T-scores del PROMIS sono stati calcolati per ogni dominio e per ogni paziente attraverso la piattaforma HealthMeasures Scoring Service e utilizzati nell'analisi descrittiva dei questionari PROMIS. Nell'analisi di confronto e di correlazione sono stati utilizzati il Test di Mann-Withney, il Test di correlazione di Spearman e il test di concordanza di correlazione. Si sono considerati statisticamente significativi i valori con $p < 0,05$.

Risultati. Lo studio ha coinvolto 59 pazienti (45% femmine, età media 14,2 anni), di cui 6 hanno ricevuto il trapianto di cellule staminale ematopoietiche (TCSE), e 61 genitori. La maggior parte dei pazienti presenta genotipo HbSS (80%) e

proviene dall'Africa (83%). Seppur più del 50% dei pazienti è rientrato nei limiti normali in tutti i domini PROMIS considerati, nel rimanente gruppo si evidenzia una compromissione dei domini della HRQOL. Il sesso femminile ha presentato sintomi peggiori nei domini di mobilità, ansia, sintomi depressivi e partecipazione sociale rispetto al maschile. I pazienti della classe di età 14-26 hanno presentato sintomi peggiori nei domini di sintomi depressivi, fatigue, interferenza e intensità del dolore. Dal confronto tra genitori e figli è risultata una bassa concordanza in tutti i domini; i genitori tendono ad avere percezione peggiore rispetto ai figli per i domini di interferenza del dolore, fatigue e mobilità e migliore per l'ansia, i sintomi depressivi e la relazione familiare. È stata dimostrata una stretta correlazione fra alcune variabili cliniche e la HRQOL: tra i disturbi del sonno e il numero dei ricoveri ospedalieri, tra i sintomi depressivi e il numero di Acute Chest Syndrome, tra l'intensità del dolore e le crisi vaso-occlusive. È emerso che chi assume terapia di fondo (idrossiurea, trasfusione cronica di emazie) ha una maggiore interferenza del dolore rispetto a chi non la assume, perché probabilmente i pazienti che necessitano di tali terapie sono più gravi e necessitano di misure aggiuntive per controllare la malattia. Dal questionario socioeconomico è emerso che il 5% dei genitori non è alfabetizzato. Tra i giovani adulti, il 29% è disoccupato (in linea con i dati nazionali), il 21% ritiene di non avere un sufficiente supporto emotivo e l'85% sceglierebbe di ricevere un ausilio lavorativo, psicologico ed economico.

Nello studio longitudinale, il confronto tra t0 e t1 non sono state evidenziate modifiche sostanziale nella HRQOL.

Conclusione. Lo studio ha dimostrato l'applicabilità dei questionari PROMIS in una coorte di pazienti con SCD viventi in Italia e la riduzione in una percentuale significativa dei domini correlati alla HRQOL, soprattutto fra gli adolescenti. In futuro sarà necessario estendere la coorte, approfondire le indagini e attuare nuove strategie per migliorare la HRQOL in adolescenza e per individuare precocemente i pazienti con aumentato rischio di complicanze e con maggiori difficoltà socioeconomiche e familiari.

ABSTRACT

Context. Sickle cell disease (SCD) is a complex chronic and multi-organ genetic disorder of haemoglobin. Overall, SCD reduces health-related quality of life (HRQOL) for patients. Therefore, it is useful to introduce standardized tools measuring HRQOL into clinical practice.

HRQOL is a multifactorial dimension influenced by chronic disease complications and psychological, social, mental, and economic variables

Objectives. The primary aim was to expand the cohort of the longitudinal assessment of HRQOL, carried out for the first time in 2021, of children and adolescents with SCD referred to the Sickle Cell Disease Center, Pediatric Oncohaematology Clinic of the Padua Hospital. The secondary aim was to relate HRQOL to demographic, clinical, haematological, family, social, and economic variables.

Methods. On May 1, 2022, the patient list and demographic, anamnestic, clinical, and haematological information have been extracted from the Sickle Cell Dbase database, including patients aged 6-26 years. Various questionnaires assess HRQOL, both in English and in Italian: PROMIS Pediatric Profile 49 v.2.0, PROMIS Adult Profile 57 v.2.1, PROMIS Parent Proxy Profile 49 v2.0, PROMIS Family Relationships, PROMIS Pediatric Family Reports, PROMIS Emotional Support, PROMIS Instrumental Support, Socio-economic Questionnaire, completed in a paper format. On May 1, 2022, the patient list and demographic, anamnestic, clinical, and haematological information have been extracted from the Sickle Cell Dbase database, including patients aged 6-26 years. We obtained T-Score for each patient and domain through the HealthMeasures Scoring Service platform. We used the t-Student Test, the Mann-Whitney Test, the Spearman's Agreement Test, and the Correlation Agreement Test in comparison and correlation analysis. We considered statistically significant values with $p < 0.05$.

Results. The study involved 59 patients (45% female, mean age 14.2 years), of which 6 received haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and 61 parents. Most patients have the HbSS genotype (80%) and come from Africa (83%). More

than 50% of the patients was within normal limits in all PROMIS domains. Females had worse symptoms in the domain of mobility, anxiety, depressive symptoms, and social participation than males. Patients of 14-26 years had worse symptoms in the domain of depressive symptoms, fatigue, interference, and pain intensity. Parents had a low agreement with kids in all domains; they had a worse perception of the interference of pain, fatigue, and mobility and a better perception of anxiety, depressive symptoms, and family relationship. There was a close correlation between sleep disturbances and the number of hospitalizations, between depressive symptoms and the number of Acute Chest Syndromes, and between pain intensity and vaso-occlusive crises. Patients who take background therapy (hydroxyurea, chronic transfusion of red blood cells) had more pain interference than those who didn't do therapy. The socio-economic questionnaire revealed that the average number of workers per household is 1.4, with a high percentage of unemployment among female parents; 5% of parents are illiterate. Among young adults, 29% are unemployed (following national data), 21% feel they lack enough emotional support, and 85% would choose to receive occupational, psychological, and economic aid.

In the longitudinal study, the comparison between t0 and t1 revealed no substantial changes in HRQOL.

Conclusion. Our study demonstrated the applicability of PROMIS questionnaires in a cohort of patients with SCD living in Italy and the reduction in a significant percentage of HRQOL-related domains, especially adolescents. However, further studies, extended to a wider court, will be needed to reach final conclusions. In addition, the reasons underlying an HRQOL that is not optimal in patients who have received TCSE, the early detection of patients with increased risk of complications and greater socioeconomic and family difficulties.

Keywords: Sickle Cell Disease, Quality of Life, Chronic disease, Social Environment, Childhood.

1. INTRODUZIONE

La Drepanocitosi o Sickle Cell Disease (SCD) è la malattia genetica più comune al mondo, nonché la prima emoglobinopatia ad essere stata descritta nel 1910. Ogni anno si stima che circa 300'000 bambini nascono con SCD (1) (2).

In Italia in origine era endemica in Sicilia e nel meridione, ma in seguito ai movimenti migratori da paesi in cui la malattia ha una elevata prevalenza, la SCD si è diffusa nel nord-Italia e in altri paesi europei. Pertanto, nel giro di pochi anni, molti centri di Ematologia Pediatrica si sono trovati a dover prestare assistenza sanitaria ad un numero crescente di bambini con SCD, dovendo creare competenze e implementare servizi per le manifestazioni croniche ed acute di questa malattia, che presenta la peculiarità di colpire, prevalentemente, pazienti immigrati e con prevedibili difficoltà economico-sociale-culturale (3).

Fortunatamente, l'incremento del numero dei pazienti con SCD in Europa negli ultimi anni è stato accompagnato da un crescente interesse accademico e medico sulle manifestazioni cliniche acute, sulla patogenesi e sulla genetica della SCD (4). Oggi le Nazioni Unite e la World Health Organization (WHO) riconoscono i disturbi ereditari dell'emoglobina come un problema di salute pubblica a livello mondiale. La WHO ha sollecitato i Sistemi Sanitari di ciascuna Nazione alla "progettazione, realizzazione e implementazione ... di programmi integrati completi per la gestione e la prevenzione di eventi acuti della SCD" (1).

Proprio per questo i centri specialistici nel territorio italiano hanno un ruolo chiave non solo come punto di riferimento nella gestione di casi complessi, ma anche per contribuire alla formazione del paziente e della sua rete familiare, stabilendo una stretta collaborazione con i pediatri di libera scelta e medici di medicina generale, prima interfaccia assistenziale per i pazienti (5).

1.1 DREPANOCITOSI (Sickle Cell Disease)

Il termine Sickle Cell Disease descrive una patologia cronica causata da un disordine genetico della struttura dell'emoglobina.

La fisiopatologia della SCD si caratterizza in primis per crisi vaso-occlusive, anemia emolitica cronica e vasculopatia, responsabili delle complicanze sia acute che croniche e della riduzione significativa della qualità di vita dei pazienti (6).

1.1.1 Definizione e base molecolare

La SCD è una patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dalla presenza della variante emoglobinica HbS negli eritrociti.

La HbS è causata da una mutazione puntiforme GAG→GTG (sostituzione di adenina con timina) sul sesto codone del gene β dell'emoglobina, che comporta la sostituzione dell'acido glutammico con la valina in posizione 6. La mutazione è stata dimostrata per la prima volta nel 1963 da Goldstein et al. (7). Ciò determina la presenza dell'emoglobina patologica S, invece della emoglobina A1 normale.

La variazione strutturale modifica la carica di superficie, provocando, in situazione di deossigenazione, una interazione idrofobica tra i tetrameri di emoglobina e portando di conseguenza alla formazione di polimeri che alterano la forma del globulo rosso. Infatti, queste alterazioni di membrana culminano nella formazione degli eritrociti a forma di falce che danno il nome alla patologia (2).

La base molecolare della malattia può influenzare le manifestazioni cliniche e la severità dell'anemia. Esistono diversi genotipi:

- la presenza della mutazione per HbS in omozigosi (HbSS) è chiamata Sickle Cell Anemia (abbreviata SCA) e presenta il fenotipo più grave;
- la co-eredità della mutazione per HbS e per HbC (sostituzione di acido glutammico in posizione 6 con lisina) è la SCD più diffusa dell'Africa occidentale e presenta, in genere, un fenotipo più lieve;
- la co-eredità della mutazione per S e di quelle β^0 - β^+ determina la co-presenza di HbS e di ridotti o assenti livelli di produzione della catena β (β -talassemia). Il genotipo $S\beta^0$ causa un fenotipo uguale alla SS, perché è attivo solamente o prevalentemente il gene S, mentre il genotipo $S\beta^+$ presenta manifestazioni cliniche variano da severe a lievi a seconda dell'alterazione genetica dell'allele talassemico (7).

L'eredità della mutazione del gene S in eterozigosi è indicata come trait falcemico (HbAS) e corrisponde allo stato di portatore.

1.1.2 Epidemiologia

Ogni anno nascono in media nel mondo 300'000 bambini con Malattia Drepanocitica e l'incidenza tra i nuovi nati varia da 0,1/1'000 nei paesi non endemici a 20/1'000 in alcune parti dell'Africa (6).

Le regioni africane con frequenza maggiore di HbS sono quelle equatoriali, con una prevalenza compresa tra il 10% e il 30% della popolazione generale (2).

Nel 1949 fu suggerito dal "paradosso Darwiniano" in base al quale l'elevata frequenza delle emoglobinopatie in alcune aree geografiche potesse derivare da un vantaggio selettivo contro l'infezione da *Plasmodium Falciparum*, agente eziologico responsabile della malaria. La "malaria hypothesis" è stata confermata a livello globale e spiega la corrispondenza geografica tra la distribuzione delle emoglobinopatie e la presenza endemica della malaria nel bacino del mediterraneo, in Africa, in India (2) (8).

Il vantaggio selettivo è da ricondurre alla presenza di un maggiore numero di marcatori di rimozione sulla superficie degli eritrociti mutati, che sottopone queste cellule ad una aumentata fagocitosi da parte dei macrofagi. Ciò permette di allontanare ed eliminare dal circolo i globuli rossi mutati prima che il patogeno abbia completato il proprio ciclo vitale (2).

In Italia storicamente la regione più colpita era la Sicilia, con una prevalenza tra 2% e 13% (2). A partire dai primi anni 2000, i fenomeni migratori dall'Africa, dal Sud America e dai Balcani hanno determinato un cambiamento del profilo geografico nel territorio italiano, con un aumento delle diagnosi nel nord-est italiano. Si stima che in generale circa 2'500-3'000 pazienti con SCD vivono in Italia, di cui circa 1'000-1'500 sono bambini (6).

In assenza di un trattamento, raramente possibile nei paesi in via di sviluppo, circa il 50-90% dei bambini nati con SCD muore in età pediatrica (8) e la mortalità al di sotto dei 5 anni dovuta alla SCD si stima attorno al 6,4% (9) (10).

Grazie all'introduzione dello screening neonatale, della profilassi con penicillina, delle vaccinazioni, della prevenzione dell'ictus e della possibilità di gestione intensiva della malattia, nei paesi sviluppati oltre il 95% dei bambini con SCA raggiunge l'età adulta, seppur con una attesa di vita inferiore rispetto alla popolazione generale. Negli adulti con SCD, nonostante non esistano dati sufficienti a confermare questa ipotesi, si stima una sopravvivenza fino ai 55 anni (11).

Uno studio condotto al St. Jude Children's Research Hospital di Memphis ha dimostrato un cambiamento nella distribuzione della mortalità dei pazienti negli ultimi 50 anni (Figura 1): da un andamento bimodale in cui vi erano un picco in età infantile e un secondo picco in età adulta si passa a un andamento unimodale con un picco evidente a partire dalla giovane età adulta ed una mortalità ridotta, ma non assente, in età pediatrica, dove vengono applicate tutte le misure preventive (11).

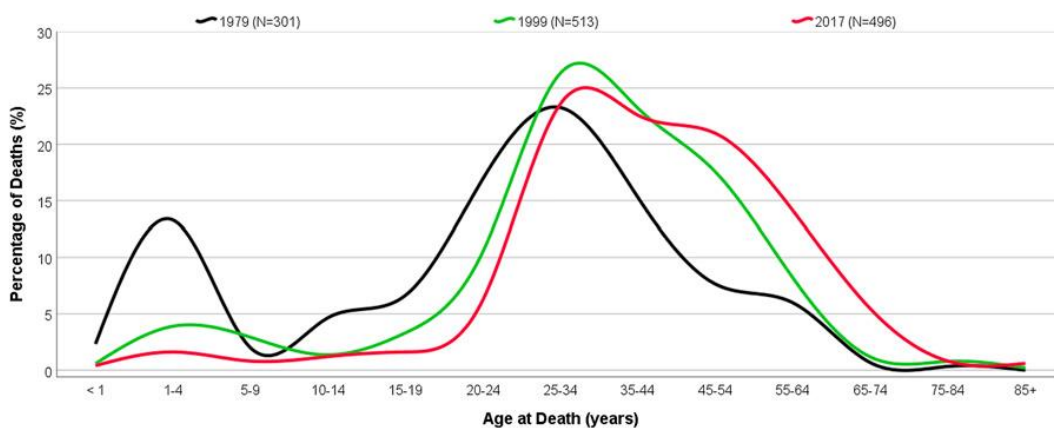


Figura 1 Andamento della mortalità dei pazienti con SCD negli ultimi 50 anni. Anjelica C. Saulsberry, Jerlym S. Porter and Jane S. Hankins, A program of transition to adult care for sickle cell disease, 2019

1.1.3 Fisiopatologia

I meccanismi fisiopatologici della SCD sono complessi ed eterogenei. Sono stati individuati 4 meccanismi principali che sottendono le manifestazioni cliniche:

1. Polimerizzazione di HbS
2. Vaso-occlusione
3. Disfunzione endoteliale
4. Infiammazione sterile (12) (13).

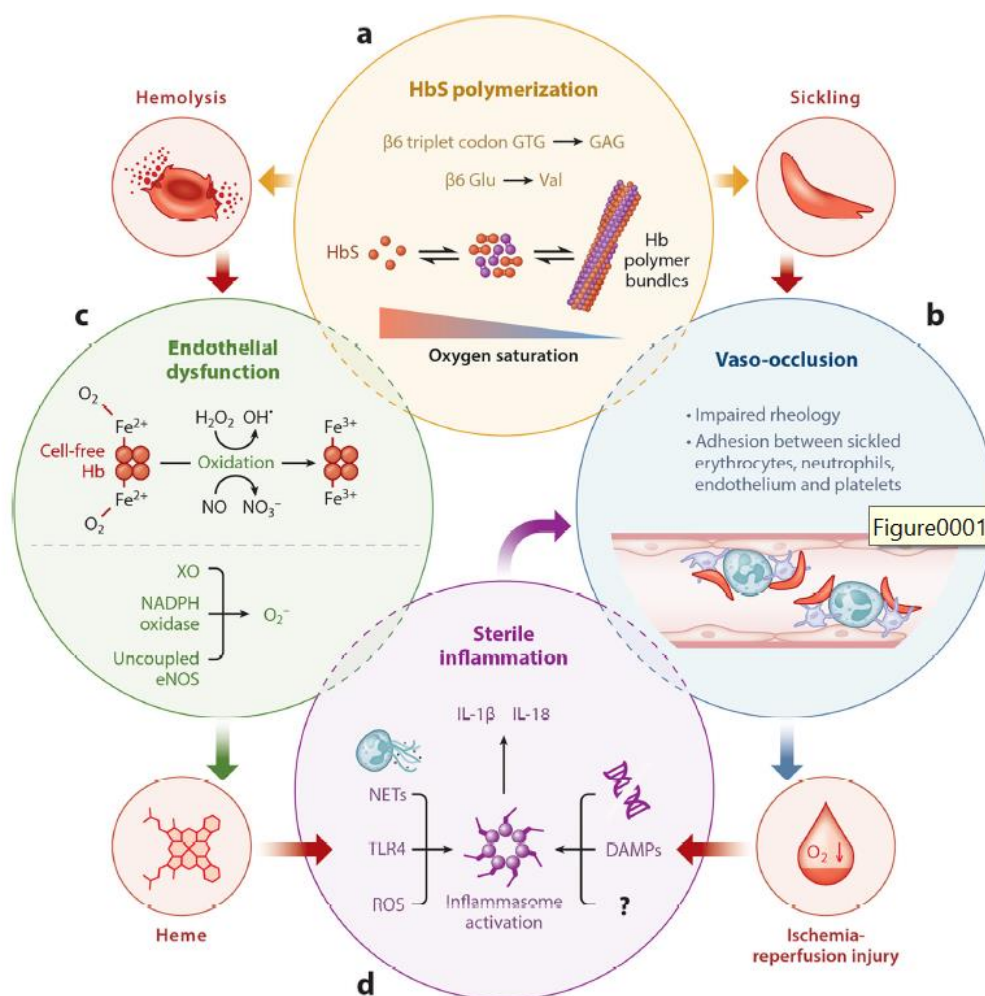


Figura 2. Rappresentazione schematica dei processi fisiopatologici principali. Sundd P, Gladwin M.T, Novelli E.M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease, 2019

L'HbS contenuta negli eritrociti in particolari condizioni (ipossia, acidosi...) tende a formare lunghe catene di polimeri; in questo modo gli eritrociti diventano rigidi e assumono la forma di una falce (13) (14). La velocità di polimerizzazione è direttamente proporzionale alla concentrazione intra-eritrocitaria di HbS e inversamente proporzionale alla concentrazione ematica di emoglobina fetale (HbF), che può sostituire l'HbS e interferire con la formazione di polimeri. Da ciò si può dedurre che a seconda della quantità di HbS presente (in omozigosi o eterozigosi combinata) e della persistenza di HbF si avrà un quadro clinico più o meno severo (13).

Alla polimerizzazione e falcizzazione segue, da un lato, la vaso-occlusione, soprattutto a livello del microcircolo, e, dall'altro lato, l'aumentata emolisi degli eritrociti. Nel circolo periferico, infatti, i globuli rossi falcemici vengono prontamente rimossi da un meccanismo di tipo extra-vascolare per il 70% (attraverso i macrofagi) e di tipo intra-vascolare per il restante 30%. Il rilascio di emoglobina durante l'emolisi determina la formazione di radicali liberi di ossigeno (ROS) e la potente inibizione del segnale di ossido nitrico endoteliale (eNO), che insieme aggravano la disfunzione endoteliale e aumentano il tono vaso-motorio (12) (13).

L'emolisi cronica assieme alla falcizzazione degli eritrociti causa l'aumento di viscosità del plasma, la disfunzione endoteliale e la maggiore adesione degli eritrociti sia alle cellule infiammatorie (con attivazione della cascata infiammatoria e genesi di flogosi sterile) che all'endotelio vascolare. Tutti questi processi concorrono all'insorgenza della vaso-occlusione meccanica, ovvero l'intrappolamento dei globuli rossi falcemici, rigidi e densi nel microcircolo periferico, con seguente rallentamento del circolo e riduzione significativa del flusso ematico. Il fenomeno culmina nella crisi vaso-occlusiva (VOC) e crisi di dolore, secondario alla sofferenza cellulare e tissutale di tipo ischemico o riperfusionale (5) (13).

Evidenze epidemiologiche indicano che le VOC hanno frequente avvio da un processo infiammatorio o da stimoli ambientali, incluse infezioni, ipossia, disidratazione, acidosi e altri fattori non ancora identificati (13).

Potenzialmente tutte le condizioni che causano deossigenazione di HbS possono scatenare la polimerizzazione e l'insorgenza di una crisi vaso-occlusiva.

Le crisi vaso-occlusive (abbreviato VOC) si verificano maggiormente a livello degli organi con flusso ematico lento – milza, ossa, fegato, rene – e con attività metabolica elevata – muscoli, sistema nervoso centrale, cuore (3).

I pazienti affetti da SCD presentano, inoltre, uno stato di ipercoagulabilità.

È stato anche dimostrato che la disfunzione endoteliale e l'aumentata adesività cellulare determinano l'attivazione delle vie della coagulazione, sia intrinseca che estrinseca, che contribuisce alla genesi delle vaso-occlusioni. Altri elementi sono

implicati nella progressione della coagulopatia correlata alla SCD, come i leucociti attivati, le proteine C ed S, le immunoglobuline e le piastrine.

Nel dettaglio, le piastrine si trovano nel sangue come aggregati etero-cellulari circolanti, legati tramite la P-selectina a neutrofili e globuli rossi (principalmente reticolociti), e i dati suggeriscono che hanno un ruolo attivo nella formazione degli aggregati (13) (15) (16).

I complessi meccanismi descritti concorrono a determinare la vasculopatia dei piccoli e dei grandi vasi. Secondo l'ipotesi della "perfusione paradossa" nei pazienti con SCD coesistono sia il fenomeno di ipo-perfusione del microcircolo, imputabile a occlusione oppure a una alterata vaso-regolazione, che il fenomeno di iper-perfusione della circolazione sistemica e degli organi nobili, per compenso dell'anemia e della presenza di stenosi. La perfusione paradossa anormale è responsabile delle devastanti complicanze nei bambini con SCD soprattutto a livello del sistema nervoso centrale e dell'apparato cardio-polmonare (13).

1.1.4 Diagnosi

La SCD è una emoglobinopatia con anemia emolitica cronica su base genetica. Sulla base del sospetto clinico si possono richiedere esami di laboratorio, con cui si può fare diagnosi facilmente. Gli esami necessari a confermare l'ipotesi di SCD sono:

- Emocromo completo
 - Anemia normocitica
- Biochimica
 - Indici di emolisi: reticolociti aumentati, bilirubina indiretta aumentata, LDH aumentato, aptoglobina ridotta
- Striscio periferico per morfologia eritrocitaria
 - Emazie ipocromiche ed emazie a forma di falce
- Elettroforesi per studiare le frazioni emoglobiniche rilevabili
 - Presenza di HbS (diagnostico)
- Test di falcizzazione (positivo)

-
- Indagini molecolari, richieste in caso di necessaria diagnosi differenziale tra HbSS e HbS/β-talassemia (3).

In molti paesi europei esiste lo screening neonatale universale, che permette di fare diagnosi alla nascita. Ove questo non è presente, l'individuazione dei pazienti affetti può risultare, in alcuni casi, difficile.

Alcuni elementi clinici suggestivi sono la familiarità, l'etnia di appartenenza, la presenza di anemia emolitica cronica e la ricorrenza di dolore e infezioni. All'esame obiettivo i pazienti possono presentare pallore, sub-ittero/ittero o splenomegalia che tende a diminuire con l'età (2) (3).

1.1.5 Manifestazioni cliniche

Dal punto di vista clinico, la SCD è caratterizzata da eventi acuti e cronici che colpiscono tutti gli organi e gli apparati.

Manifestazioni cliniche acute

Le manifestazioni cliniche acute sono delle emergenze mediche che spesso richiedono l'ospedalizzazione del paziente e lo pongono a rischio di vita. Nelle pagine seguenti saranno trattati alcuni eventi acuti, quali crisi dolorose, Acute Chest Syndrome, infezioni ed eventi cerebro-vascolari.

Crisi dolorose (VOC). Il dolore acuto è la causa più comune di ricovero ospedaliero ed è una manifestazione frequente della SCD, con usuale coinvolgimento dell'apparato muscolo-scheletrico, a livello delle ossa lunghe degli arti e dei corpi vertebrali – con dolore dorso-lombare –, del petto e dell'addome (3) (12).

Le crisi dolorose hanno un esordio acuto e improvviso e spesso si associano a febbre, tachicardia e stato ansioso. Variano per gravità e per intervallo di tempo tra una crisi e la successiva, da una settimana a qualche anno (3) (5). In particolare, uno studio condotto negli USA ha constatato – nei pazienti con SCD che hanno partecipato – una media di 2,2 complicanze per paziente nell'anno precedente la compilazione e una media di 6,4 crisi dolorose per paziente, sempre nell'anno precedente, con una durata di circa 2,55 giorni (17).

Sono stati riconosciuti diversi meccanismi coinvolti nella genesi del dolore acuto. Si ipotizza che coesistano il dolore neuropatico (mediato dalla potente risposta infiammatoria), il dolore nocicettivo (mediato dal danno al sistema nervoso periferico) e il dolore idiopatico (5).

Nonostante le crisi siano auto-limitate in gran parte dei casi, la loro elevata frequenza è associata a una ridotta aspettativa di vita nei pazienti con SCA o con doppia eterozigosi HbS- β^0 . L'approccio terapeutico deve prevedere la valutazione del dolore da parte del paziente, attraverso scale analogico-visive o delle espressioni facciali, e la terapia analgesica (3) (12).

Acute Chest Syndrome o ACS. La sindrome toracica acuta è la seconda più comune causa di ospedalizzazione e di mortalità ed è definita come “comparsa di un nuovo infiltrato all’Rx torace in associazione con una delle seguenti: febbre, dispnea, dolore toracico, desaturazione” (3) (12). L'eziologia è multifattoriale e in un numero significativo di pazienti insorge durante un ricovero per altra causa.

Esiste una notevole variabilità di presentazione clinica e di gravità, dipendenti dalla causa scatenante e dall'età del paziente. In sintesi, nei bambini al di sotto dei quattro anni ACS è causata soprattutto da infezioni respiratorie con una evoluzione negativa anche in poche ore; negli adulti, invece, la patogenesi è associata per lo più alle VOC con una prognosi migliore rispetto all'età pediatrica. Il trattamento prevede la somministrazione di O₂ qualora necessario, idratazione adeguata, analgesia, antibiotici – sempre – e terapia trasfusionale, per migliorare il trasposto di ossigeno e ridurre la % di HbS. Ripetuti episodi di ACS possono portare a un deficit polmonare restrittivo cronico con ipertensione polmonare (3).

Infezioni. Le infezioni sono la prima causa di morbidità e mortalità nei pazienti affetti da SCD, soprattutto nei bambini di età inferiore ai cinque anni (12). I pazienti hanno una maggiore suscettibilità alle infezioni invasive, in particolare da patogeni capsulati per via dell'asplenia anatomica e/o funzionale. La milza è uno dei primi organi bersaglio della malattia con deficit precoce e grave delle funzioni immunologiche (3).

Bisogna considerare attentamente nel management dei pazienti falcemici che le infezioni possono essere sia causa scatenante che evoluzione di complicanze tipiche della malattia; pertanto, è sempre raccomandata l'esecuzione di profilassi antibiotica con penicillina a partire dal secondo mese di vita e di tutte le vaccinazioni previste per i bambini sani e aggiuntive (3) (5).

Oltremodo bisogna essere consapevoli quando si cura un bambino con SCD che la febbre è una emergenza medica da valutare e trattare nel più breve tempo possibile, con il fine di avere una adeguata diagnosi differenziale e riconoscere per tempo eventuali infezioni gravi e potenzialmente letali (3).

Eventi cerebro-vascolari acuti. Rappresentano una delle maggiori e più temibili complicanze della SCD (3) (5). Tra questi eventi si annoverano gli infarti silenti e gli stroke, sia ischemico che emorragico, con un rischio di stroke sintomatico aumentato di 400 volte rispetto alla popolazione pediatrica generale. La presenza di infarti silenti è importante perché associata al deterioramento delle funzioni cognitive, con maggior effetto sul linguaggio e sull'apprendimento.

Oggi è possibile pianificare la prevenzione primaria dello stroke grazie all'introduzione del Doppler transcranico (TCD): valutando il flusso arterioso transcranico permette di indentificare precocemente i soggetti a rischio.

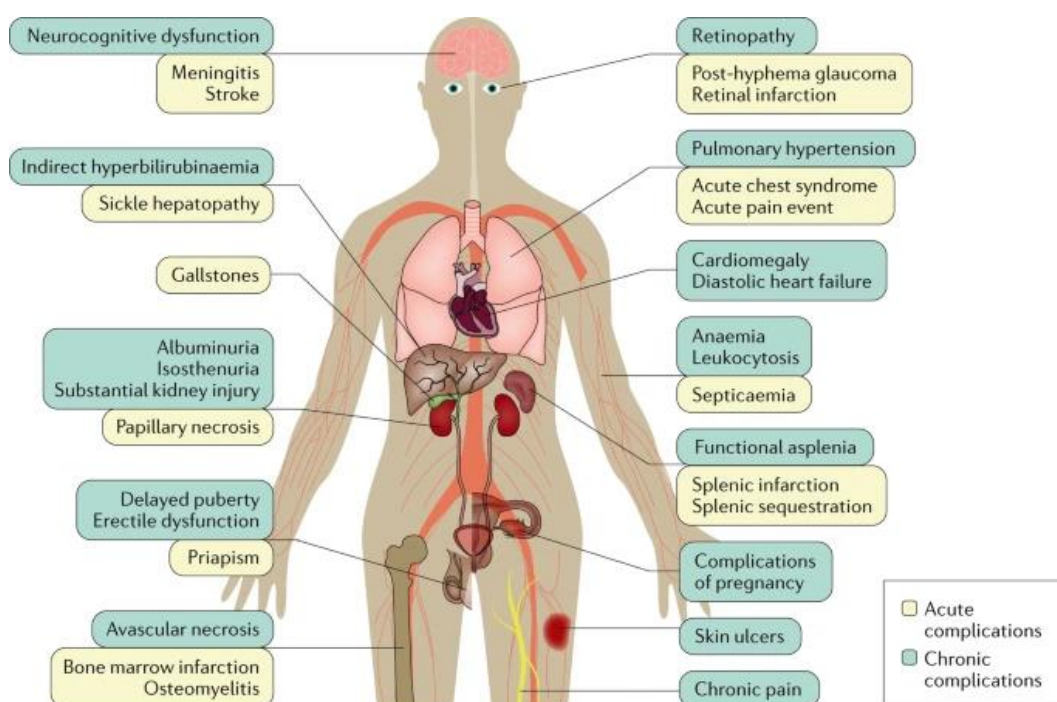
Le cause più frequenti che determinano quadri acuti e sintomatici sono l'occlusione dell'arteria cerebrale media e del tratto terminale della carotide interna per lo stroke ischemico e la rottura di aneurismi per quello emorragico.

Gli eventi cerebro-vascolari si associano a deficit neurocognitivi permanenti nel 40% dei casi (3) (5) (12).

Manifestazioni cliniche croniche

Le manifestazioni croniche derivano da lesioni d'organo cumulative e possono progressivamente portare ad una grave morbidità e disabilità del paziente. Tra queste, le più frequenti e debilitanti sono il dolore cronico, la necrosi avascolare, il danno renale cronico e i deficit neurocognitivi (3) (15).

Nella Figura 3, sono riportate le più comuni manifestazioni cliniche sia acute che croniche in relazione all'apparato coinvolto.



Nature Reviews | Disease Primers

Figura 3 Complicanze della SCD divise per organo/apparato coinvolto. In giallo le complicanze acute e in verde quelle croniche. Kato, G. J. et al. Sickle cell disease. Nat. Rev. Dis. Primers 4, 18010 (2018).

Dolore cronico. È una complicanza comune; il Pain in Sickle Cell Disease Epidemiology Study (PiSCES) ha rilevato che gli adulti con SCD hanno dolore nel 55% dei giorni e che esso è complicanza mal gestita. I pazienti con SCD che sperimentano dolore ricorrente sviluppano una alterazione della connettività cerebrale, che influisce sulla risposta al trattamento (15).

Necrosi avascolare dell'osso o AVN. Con il termine si intende la necrosi a livello del tessuto osseo causata dai fenomeni vaso-occlusivi, a cui seguono ipoafflusso sanguigno, infarto e necrosi tissutale. La AVN può interessare qualsiasi distretto, ma quelli maggiormente colpiti sono la testa del femore e la testa dell'omero (3).

Compromissione renale. Dato l'elevato fabbisogno di ossigeno, il rene è un organo particolarmente sensibile alle VOC. La compromissione renale comprende un

ampio spettro di alterazioni sia strutturali che funzionali, che si traducono in diversi fenomeni clinici, tra cui ematuria, ipostenuria, enuresi, alterazione dell'equilibrio acido-base e degli elettroliti; tutte queste complicanze concorrono alla possibile evoluzione di insufficienza renale cronica (3).

Deficit neurocognitivi. Sono 200 volte più frequenti nei bambini con SCD in età scolare rispetto alla popolazione generale. La patogenesi del deficit cognitivo è multifattoriale. È stato, infatti, dimostrato che il deficit può essere associato sia allo stroke, in correlazione con estensione e localizzazione del danno, che all'infarto silente, ma allo stesso tempo esistono pazienti con deficit cognitivo in assenza di infarti cerebrali. Pertanto, si è ipotizzato che il deficit neurologico possa essere parzialmente attribuibile anche al grado di anemia e all'ipossia.

I deficit maggiormente descritti nei pazienti SCD sono: deficit delle funzioni esecutive e del linguaggio; riduzione delle abilità visuo-percettive (nello stroke), dell'apprendimento della lettura e della formazione delle parole; deficit di attenzione, concentrazione e memoria sostenuta (3) (12).

1.1.6 Modello “Comprehensive Care”

L'essere una malattia genetica che presenta manifestazioni cliniche acute e croniche, oltre che sistemiche e ad alto impatto assistenziale, rende la SCD una malattia che necessita di presa in carico multidisciplinare continuativa. Con il termine “Comprehensive Care” si intende, infatti, la gestione multidisciplinare e olistica dei pazienti affetti da SCD (18).

Nelle realtà come quella italiana in cui i pazienti affetti, perlomeno al centro-nord, sono di origine africana, il modello è particolarmente utile per favorire l'aderenza alle cure e superare le barriere sociali, culturali e finanziarie, che hanno un effetto rilevante sulla gestione della malattia cronica (19).

Lo scopo della Comprehensive Care è di assicurare un percorso di cura secondo le Linee Guida, in modo da ridurre le ospedalizzazioni, sia in numero che in durata, di ridurre la morbidità e la mortalità e di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Il modello di Comprehensive care suggerisce i seguenti minimi standard di cura previsti per la SCD:

- *Screening neonatale.* L'identificazione dei pazienti grazie allo screening ha permesso di migliorare la qualità di vita e di ridurre le complicanze acute e croniche correlate alle sindromi falciformi (5). A differenza di altri paesi europei – Inghilterra, Spagna, Olanda e altri –, in Italia non esiste ancora un programma di screening neonatale nazionale né sulla popolazione a rischio né universale (5) (3). Nonostante non esistano studi randomizzati e controllati che ne provino l'efficacia, è attualmente considerato il punto di partenza ideale della "Comprehensive care" (3).
- *Profilassi antibiotica.* La profilassi con penicillina orale è indicata per tutti i bambini affetti da SCD dal secondo mese di vita. Da quando è stata introdotta, la profilassi ha determinato una netta riduzione delle infezioni pneumococciche invasive. In Italia non è disponibile la penicillina in formulazione orale, perciò vengono prescritte delle alternative: amoxicillina per via orale oppure benzilpenicillina benzatina per via intramuscolare (3).
- *Vaccinazioni.* Sono consigliate le vaccinazioni previste anche per la popolazione pediatrica sana e sono caldamente raccomandate le vaccinazioni anti-pneumococco (PCV-13, vaccino anti-pneumococco 13-valente per il lattante) e anti *Haemophilus Influenzae* di tipo b.
- *Doppler transcranico (TCD).* Permette di identificare i pazienti ad alto rischio di stroke, come azione di prevenzione primaria. Lo screening con TCD deve essere cominciato dai due anni di età ed eseguito almeno una volta all'anno (3) (19). Il TCD studia la velocità di flusso sanguigno cerebrale ed è in grado di riconoscere lesioni stenotiche precoci delle arterie carotide interna (ICA), cerebrale media (MCA) e cerebrale anteriore (ACA) (20).
- *Percorsi diagnostico-terapeutici* per il trattamento delle complicanze acute e croniche e organizzazione del team multidisciplinare.

Oltre a questi requisiti, un centro specializzato e di riferimento deve prevedere:

-
- *Supporto sociale.* Ciascun centro specializzato dovrebbe avere un referente sociale che possa intervenire come mediatore per le richieste di benefici di disabilità, di permessi di soggiorno, di collocazioni lavorative oppure di intermediazione scolastica (19). La scuola, infatti, può risultare una sfida per i bambini affetti da SCD e sono stati individuati dei fattori di rischio: 1) la bassa frequenza per malattia o per visite mediche, 2) basso impegno nelle attività in classe per la fatica e/o per il dolore, 3) difficoltà con l'attività sportiva scolastica per la fatica e per l'alto rischio di VOC, 4) problemi di concentrazione legati a deficit cognitivi oppure a disturbi psicosociali secondari alla SCD. È fondamentale sviluppare una comunicazione funzionale con gli insegnanti e con i servizi sanitari scolastici per creare un piano di assistenza che permetta una istruzione regolare e mirata per ciascun bambino (20).
 - *Supporto psicologico.* L'intervento psicologico è stato riconosciuto come una necessità nella gestione dei pazienti con SCD. Gli eventi di maggiore impatto emotivo su cui lavorare nel percorso sono: il senso di colpa derivato dalla trasmissione genetica, la severa sintomatologia e il trattamento necessario sin dai primi mesi di vita. Il supporto dovrebbe essere offerto ai pazienti e ai genitori e dovrebbe essere mirato alla comprensione e all'accettazione della diagnosi, all'elaborazione del senso di colpa, al miglioramento della comunicazione e al modello di intervento/reazione alle crisi dolorose improvvise. Non bisogna mai sottovalutare la mediazione culturale, inteso come "fattore facilitante l'approccio alla malattia in contesti culturali diversi" (3).
 - *Counseling genetico.* WHO raccomanda di inserirlo nel piano di prevenzione e come servizio di salute di base, per migliorare la conoscenza della malattia e la consapevolezza del singolo, al fine di compiere scelte riproduttive consapevoli (10) (3).
 - *Educazione sanitaria.* Il gruppo multidisciplinare dovrebbe creare dei programmi diretti ai familiari e ai pazienti per migliorare la conoscenza della malattia e la sua gestione domiciliare.

-
- *Percorso di transizione dal care pediatrico a quello dell'adulto.* Per definizione si intende “trasferimento intenzionale e pianificato di adolescenti e giovani adulti con malattie croniche da un'organizzazione sanitaria pediatrica centrata sul bambino ad un'organizzazione sanitaria orientata alla cura dell'adulto”. Il passaggio è una fase molto vulnerabile, che dura nel tempo e che prevede la progressiva autogestione del paziente e il completo inserimento nelle cure dell'adulto. Nella fase di passaggio, una ulteriore complicazione è data dall'aumento della frequenza di VOC durante l'adolescenza in relazione al peggioramento delle funzioni d'organo – determinato da reiteranti VOC – e allo stress psico-affettivo legato alla crescita (3) (5).

All'interno dell'Azienda Ospedaliera di Padova è stato creato nel 2006 un gruppo multidisciplinare specializzato nella SCD al fine di migliorare il management dei pazienti e delle famiglie che affronta la SCD e di dare luce a un modello di Comprehensive Care nella realtà del Veneto. Tale gruppo è attualmente centro di Riferimento per la Malattia Drepanocitica in Età Pediatrica della Regione Veneto ed è inserito nella Rete Italiana dei Centri dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica e nella Rete dei Centri di Riferimento Europei della European Reference Network for Rare Hematological Disorders EuroBloodNet in modo da standardizzare i percorsi di cura a livello nazionale ed europeo.

1.1.7 Terapia

Oltre alle misure preventive illustrate precedentemente, il trattamento della SCD si può distinguere in base all'approccio utilizzato in:

- Terapia di fondo: idrossiurea (HU) e trasfusione di Emazie Concentrate; a queste due modalità si sono recentemente aggiunti nuovi farmaci recentemente approvati, Crizanlizumab e Voxelotor; L-glutamina disponibile negli USA non in Europa;
- Terapia curativa: trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche; terapia genica.

Idrossiurea (abbreviato HU). Il farmaco agisce come inibitore della ribonucleotide reductasi e ha un effetto pleiotropico. L'effetto terapeutico è di indurre la produzione di HbF attraverso la citotossicità e l'aumentata sintesi di eritropoietina (EPO). Oltre a questo, ha numerosi altri effetti quali:

- ridurre la disidratazione cellulare,
- migliorare la deformabilità delle cellule contenenti HbS,
- ridurre la concentrazione ematica di neutrofili, piastrine e reticolociti,
- ridurre la viscosità ematica e l'adesione endoteliale.

L'aumentata produzione di HbF ha lo scopo di ridurre la polimerizzazione e di conseguenza la falcizzazione dei globuli rossi mutati.

Nel periodo in cui è stato svolto questo studio, c'è stato un cambiamento nelle indicazioni sulla prescrizione di HU in Italia, dalla necessaria presenza di almeno una condizione tra crisi dolorose ricorrenti, ACS, dattilite, ipertensione polmonare o anemia <8 g/dL, alla prescrizione per tutti i pazienti a partire dal nono mese di vita.

Le evidenze cliniche hanno mostrato una elevata efficacia clinica e una scarsa tossicità a breve e lungo termine della terapia con HU. In particolare, in uno studio è stata osservata la riduzione dell'incidenza delle crisi dolorose, degli episodi di ACS e del fabbisogno trasfusione nei pazienti che assumevano HU rispetto ai pazienti con placebo. Altri studi specificamente pediatrici hanno mostrato anche altri potenziali benefici della HU, come la prevenzione del danno d'organo, il migliore accrescimento e il mantenimento della funzione splenica.

Non è, invece, ancora chiaro il ruolo di HU nella prevenzione primaria e secondario dello stroke.

La risposta terapeutica ha elevata variabilità interindividuale, per cui indicazione, prescrizione e monitoraggio del trattamento devono essere quanto più possibile individualizzate. La posologia varia fino al raggiungimento della dose minima efficace o della dose massima tollerata (1) (5) (3) (21).

Trasfusione di Emazie Concentrate. La terapia trasfusionale è un elemento fondamentale nel management dei pazienti con SCD e ha diversi meccanismi: migliora l'ossigenazione tissutale grazie all'aumento di emoglobina in valore

assoluto, riduce la viscosità ematica e sopprime la produzione endogena di emazie a falce.

Si distinguono due tipi di trasfusioni:

- Acuta o episodica: *trasfusione semplice*, in cui si ha la somministrazione di globuli rossi concentrati, o *eritrocitoaferesi*, in cui avviene uno “scambio di emazie” (gli eritrociti falcemici vengono rimossi e sostituiti con emazie normali);
- Cronica o periodica: *trasfusione semplice o eritrocitoaferesi cronica*, in cui lo scambio avviene con una ripetizione periodica e programmata. La trasfusione cronica deve garantire, in genere, una concentrazione ematica di Hb 9-11 g/dL, Ht < 30% e HbS < 30% (1) (3).

Le indicazioni riconosciute in letteratura sono la prevenzione primaria di stroke in bambini con TCD anormale, la prevenzione secondaria di stroke e lo scompenso cardiaco. Ci sono anche altre indicazioni, con un grado inferiore di raccomandazione (1) (3).

L'eritrocitoaferesi cronica ha il vantaggio di ridurre il sovraccarico di ferro rispetto alle trasfusioni semplici periodiche. Allo stesso tempo, espone il paziente a un rischio maggiore di allo-immunizzazione (3).

Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). L'unica terapia curativa attualmente disponibile è il TCSE, che permette la guarigione grazie alla sostituzione del midollo osseo del paziente con quello del donatore dopo infusione di cellule staminali emopoietiche (CSE). Queste ultime possono essere prelevate dal midollo osseo, dal sangue periferico o dal cordone ombelicale.

Si tratta di un trattamento medico complesso e con un alto rischio di complicanze post-trapianto correlato; pertanto, richiede un centro e un'equipe specializzati. Per questo si cerca di identificare sottogruppi di pazienti a prognosi meno favorevole con la sola terapia convenzionale e con maggiore potenziale beneficio dal trapianto.

Per quanto riguarda la qualità di vita, alcuni studi hanno mostrato un iniziale peggioramento nei primi mesi dopo il TCSE, seguito da un progressivo e

significativo miglioramento sia della percezione dello stato di salute generale, che della sfera emotiva e sociale (3) (14).

Trial clinic con nuovi farmaci. La Food and Drug Administration (FDA) ha recentemente approvato tre nuovi farmaci per il trattamento delle complicanze della SCD: L-glutammina, il primo approvato, Voxelotor e Crizanlizumab. La European Medical Agency ha approvato solo il Voxelotor (non ancora disponibile in commercio in Italia) e il Crizanlizumab, già disponibile in commercio.

L-glutammina è un aminoacido coinvolto nella sintesi di NAD (nicotinammide adenina), responsabile dell'equilibrio di ossidazione e riduzione della cellulare; attraverso la riduzione dello stress ossidativo si è ottenuta una riduzione delle complicanze della SCD. Voxelotor è piccola molecola con la funzione di aumentare l'affinità di HbS per l'ossigeno stabilizzando l'emoglobina falcemica e prevenendo la polimerizzazione (14) (22).

Crizanlizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che lega la P-selectina bloccando l'adesione di eritrociti, neutrofili e piastrine all'endotelio. Uno studio randomizzato ha dimostrato la sua efficacia rispetto al placebo nel ridurre sia le crisi dolorose che l'incidenza di eventi avversi (14) (23).

Terapia genica. Attualmente la terapia genica è studiata in diversi trial clinici ed è potenzialmente curativa. Non sono ancora disponibili dati certi dalla sperimentazione sull'efficacia e sulla sicurezza del trattamento. Rispetto al TCSE avrebbe il vantaggio di non dipendere dalla ricerca di un donatore compatibile e l'assenza di alcune gravi complicanze, come la GVHD (Graft-Versus-Host Disease) (14).

1.2 QUALITA' DI VITA SALUTE-CORRELATA

(Health-Related Quality of Life – HRQOL)

I pazienti con malattie croniche, come la SCD, sperimentano diverse e numerose complicanze legate alla malattia, con una importante riduzione della qualità di vita e con possibili ripercussioni anche sull'aderenza alla terapia e sulla sua efficacia. Negli ultimi anni, sempre più di frequente, strumenti oggettivi e standardizzati per la misurazione della qualità di vita sono stati inseriti nell'assistenza clinica, come monitoraggio a breve e a lungo termine del management del paziente.

Definizione. Nel 1995 la WHO (World Health Organization) ha definito la qualità di vita come “la percezione che gli individui hanno della loro posizione nella vita, nel contesto della cultura e dei sistemi di valori in cui vivono e in relazione ai loro obiettivi, aspettative, standard e preoccupazioni”.

Non c'è una definizione della qualità di vita condivisa da tutta la comunità scientifica, ma sono stati individuati diversi macro-domini fondamentali in cui si esplica, elencanti di seguito:

- Benessere fisico
- Benessere psicologico
- Livello di indipendenza
- Relazioni sociali
- Ambiente
- Credenze personali e spirituali (24).

Quando si ha in cura un paziente che affronta una malattia cronica, come la SCD, si deve tenere conto che, nonostante i progressi della ricerca medica, non esiste, nella maggior parte dei casi, una cura definitiva immediatamente a disposizione; perciò, l'approccio terapeutico deve essere mirato a controllare e prevenire le complicanze della malattia e a garantire un benessere generale.

In questi pazienti, è importante conoscere la qualità di vita anche per verificare quanto le differenti terapie, modulanti o curative, impattino davvero la qualità di vita. Per tale ragione, si parla di Qualità di vita Salute-Correlata o Health-Related

Quality of Life (HRQOL). Per definizione con HRQOL si intende la “valutazione del paziente di come il suo benessere fisico ed emotivo e il suo funzionamento, rispetto all’ideale percepito, sono influenzati dalla salute individuale” (25).

Con un’ottica olistica, la HRQOL è un risultato complesso che riflette il modo in cui la malattia cronica è vissuta da parte del paziente e da parte della famiglia (26). Coglie aspetti essenziali delle esperienze dei pazienti, sia a livello fisico che emotivo e spirituale (27).

Misurazione. La misurazione della HRQOL avviene tramite questionari standardizzati che prendono in considerazione generalmente le funzionalità fisica e psicologica, l’aspetto sociale, l’esperienza scolastica/lavorativa del paziente e la soddisfazione della propria vita. I questionari maggiormente utilizzati sono il Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales (PedsQL) per i bambini e i genitori; il Medical Outcomes Study 36-Item-Short-Form Survey (SF-36) per gli adulti; il Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) disponibile per bambini, per genitori e adulti (26) (25) (28).

Lo scopo della misurazione della HRQOL è di comprendere il peso della malattia che i pazienti sperimentano, di valutare l’*efficacy*¹ e l’*effectiveness*² dell’intervento terapeutico, per indirizzare al meglio la gestione di ciascun paziente, e utilizzare le risorse adeguate (25).

La possibilità di standardizzare la misurazione della HRQOL e di includerla nella pratica clinica ha numerosi vantaggi:

- 1) *Valutazione dell’efficacia del trattamento.* Includendo la misurazione della HRQOL come risultato primario, soprattutto nell’ambito di trial clinici, si può avere la prospettiva essenziale del paziente stesso sull’efficacia della terapia in relazione all’impatto sul proprio benessere. Permette di valutare non solo l’*efficacy*, ma anche l’*effectiveness* del trattamento (25) (27).

¹ **Efficacy** è la capacità di un intervento di produrre un effetto. In medicina è la capacità di un farmaco di produrre un effetto desiderato.

² **Effectiveness** è la capacità di ottenere un risultato desiderato. In medicina, effectiveness valuta quando un trattamento funziona in pratica.

-
- 2) *Miglioramento della comunicazione medico-paziente.* Rispondere alle domande di un questionario spesso aiuta i bambini a comunicare i propri bisogni di salute all'equipe sanitaria. Questo permette anche di superare la mancanza di competenze lessicali proprie dell'età pediatrica (29).
 - 3) *Identificazione di morbidità nascoste.* Talvolta i medici possono sottostimare o non individuare morbidità funzionali e psicosociali, che rimangono nascoste e non trattate sia negli adulti che nei bambini. È stato osservato in ambito pediatrico che, inserendo la valutazione della HRQOL nella pratica clinica, è presente la possibilità di identificazione delle morbidità psico-sociali prima nascoste. Negli ultimi anni la sotto-identificazione di sintomi, legati alla sfera psicologica e sociale di pazienti affetti da malattia cronica, è chiamato "new hidden morbidity". Tuttavia, non esistono ancora studi pediatrici randomizzati che affrontano questo aspetto che risulta però determinante da comprendere in vista della transizione dell'adolescente all'età adulta (29).
 - 4) *Impatto sulle decisioni cliniche e terapeutiche.* Uno studio condotto in pazienti adulti ha dimostrato l'efficacia della misurazione della HRQOL. È stato osservato che l'introduzione della valutazione dello stato funzionale del paziente durante una visita ambulatoriale ha portato al medico il 25% di informazioni in più, con la possibilità di mettere in atto delle strategie terapeutiche diverse. Sebbene questo studio suggerisca che la misurazione della HRQOL influenzi l'assistenza clinica, i dati riguardanti le modifiche effettuate nella pratica da parte dei medici, dopo aver ricevuto il feedback sulla HRQOL, sono inconcludenti. Ad esempio, alcuni studi sugli adulti hanno riportato una mancanza di differenze statisticamente significative, per i cambiamenti delle strategie terapeutiche, tra il gruppo di medici che hanno ricevuto il feedback della HRQOL rispetto a quello che non li ha ricevuti (29).

Per l'età pediatrica si può ipotizzare lo stesso beneficio, ma non esistono ancora studi.
 - 5) *Miglioramento sugli outcomes di malattia nel tempo.* Un altro importante vantaggio ipotizzato dall'incorporazione della HRQOL nella pratica clinica

di routine è la possibilità di identificare in breve sintomi e morbidità e di migliorare l'outcome del paziente. I risultati di diversi studi dalla letteratura dell'età adulta suggeriscono che implementazione della misura della HRQOL nella routine è necessaria, ma non sufficiente a migliorare la stessa HRQOL. È fondamentale, quindi, coniugare un corretto management e un piano di cura multidisciplinare per ciascun paziente ("Comprehensive Care") (29).

- 6) *Valutazione del reale carico della malattia sui pazienti e dei loro bisogni.* Nelle malattie croniche, i dati clinici e laboratoristici spesso non sono sufficienti a definire completamente il carico che la malattia esercita sui pazienti per i molteplici effetti psicosociali che possono influenzare la HRQOL. Per tale motivo, bisognerebbe fornire un supporto clinico, sociale e psicologico centrato sul paziente e non solo sulla malattia (29) (30).

1.2.1 HRQOL nella SCD

La SCD è una malattia complessa, caratterizzata da manifestazioni cliniche acute, imprevedibili e ricorrenti, e da complicanze multiorgano croniche e progressive, a cui si aggiungono disturbi della sfera sociale, psicologica e cognitiva. La SCD compromette, dunque, in modo significativo la HRQOL dei pazienti (25) (30).

Misurazione della HRQOL nella SCD. Nella misurazione della HRQOL della SCD ci si può avvalere sia di questionari sulla HRQOL generici, come il PROMIS, il SF-36 e il PedsQL, maggiormente utilizzati, che di questionari specifici per la SCD, come Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System (ASCQ-Me) e Self Care Self-Efficacy Scale (SCSES), usati meno di frequente (26).

Nel presente studio, sono stati utilizzati i questionari PROMIS, che indagano l'interferenza e l'intensità del dolore, l'ansia, la fatigue, i sintomi depressivi, la relazione fra pari e familiare, la compromissione delle capacità fisiche, la qualità del sonno, il supporto emotivo e strumentale perché sono quelli sui quali c'è la maggior letteratura negli altri paesi e, non essendoci dati sulla popolazione residente in Italia, ci è sembrato opportuno utilizzare uno strumento noto.

Esiste ad oggi una enorme disparità nella metodologia e nella quantità degli studi sulla HRQOL della SCD a livello globale. In Europa, nonostante la SCD sia una delle patologie monogeniche più frequenti, è stata pubblicata una sola indagine sulla HRQOL nel Regno Unito (Cooper O et al, 2019 (31)) ed una indagine cross-sectional preliminare del nostro Centro (Vania Munaretto et al, 2021 (32)). La maggior parte degli studi sulla HRQOL dei pazienti con SCD è stata svolta negli USA. Non bisogna sottovalutare anche la distribuzione eterogenea delle opportunità di trattamento e di gestione multidisciplinare (Comprehensive Care) a livello mondiale, in quanto diverse possibilità possono influenzare la percezione della HRQOL in diversi contesti (26).

Fattori coinvolti nella HRQOL della SCD. Sono stati individuati numerosi fattori influenzanti la HRQOL nei pazienti affetti SCD, ampiamente descritti nella letteratura USA.

- *Il dolore.* È una esperienza sensoriale soggettiva dei pazienti, probabilmente il sintomo più frequente e importante della SCD. Il dolore ha una eziologia complessa e multifattoriale e può avere un esordio acuto (VOC), cronico o acuto su cronico. È emerso che le VOC sono fattori determinanti chiave della HRQOL, in quanto eventi frequenti, gravi e imprevedibili (26) (24).

Di seguito sono elencate alcune conseguenze dell'esperienza dolorosa:

- *Ridotta partecipazione alla via sociale.* L'isolamento sociale, spesso sfruttato dai pazienti come strategia per la gestione del dolore, mina la qualità delle relazioni e può causare l'interruzione di amicizie (24) (33).
- *Compromissione delle dinamiche familiari.* Il dolore impatta non solo sulla vita del paziente, ma anche su quella dei familiari. I genitori di bambini con dolore cronico hanno maggiori livelli di stress, ansia, i sintomi depressivi e problemi della funzione familiare (intesa come l'unione di comunicazione, coesione, coinvolgimento affettivo e organizzazione) (34).
- *Numerose assenze scolastiche.*

-
- *Compromissione della funzionalità fisica.*
 - *Elevata incidenza di disturbi psicologici.* In particolare, si riscontrano maggiori disturbi di ansia, di sintomi depressivi e di comportamenti aggressivi (35) (36).
 - *Ridotti livelli di indipendenza.* L'imprevedibilità e l'intensità delle crisi dolorose e la sofferenza legata al dolore cronico compromettono l'indipendenza e l'autonomia dei pazienti nella vita quotidiana e in ambito lavorativo (24).
- *L'ansia e i sintomi depressivi.* Sono sintomi molto comuni nei pazienti con SCD, prevalenti soprattutto nell'età adolescenziale. Alcuni studi hanno dimostrato che, nei pazienti con SCD in età adulta, ansia e sintomi depressivi si associano a un peggior controllo delle manifestazioni cliniche della patologia, a una maggiore morbidità e disabilità, a maggiore frequenza di crisi dolorose e di ospedalizzazione. Tuttavia, si conoscono meno gli effetti cumulativi a lungo termine della depressione sulla malattia cronica negli adolescenti (37).
 - *La fatigue o affaticamento.* La fatigue è un sintomo comunemente riportato tra i pazienti con SCD. È definito come un senso di stanchezza opprimente, prolungato e debilitante, che limita la capacità del paziente di svolgere qualsiasi attività della vita quotidiana (38) (39).
Può essere distinta in acuta e cronica. La fatigue cronica è particolarmente problematica per la durata e l'entità dell'impatto sulla HRQOL. Le conseguenze della cronicità sono molteplici, inclusi l'isolamento sociale, la stigmatizzazione, l'inattività fisica, la riduzione della tolleranza all'esercizio, la predisposizione allo sviluppo di disturbi d'ansia e di depressione e la riduzione del benessere generale (40).
 - *La relazione tra pari.* Le relazioni sociali dei pazienti potrebbero essere compromesse dalle numerose assenze scolastiche e dalle limitazioni alla partecipazione non solo alle attività quotidiane, ma anche a quelle di svago. È un fattore importante della HRQOL che potrebbe, al contrario, essere sfruttato come promotore della salute; infatti, in letteratura alcuni studi sottolineano come l'inclusione degli amici intimi e dei coetanei nella

gestione della malattia può facilitare la comprensione delle complicanze e prevenire l'interruzione delle amicizie (41).

- *La compromissione delle capacità fisiche.* La compromissione aumenta all'aumentare della severità della malattia.
- *La severità della malattia.*
- *Il genotipo.* I genotipi HbSS e HbS β 0 si associano a una anemia più severa e a complicanze più frequenti rispetto ai genotipi HbSC e HbS β ⁺ (42).
- *I deficit neurocognitivi.* Sono molto frequenti in età scolare e riducono la HRQOL dei pazienti per le implicazioni nel percorso educativo, scolastico e formativo (36).
- *La ridotta qualità del sonno.* È un importante fattore di riduzione della HRQOL; ci sono numerose variabili correlate alla SCD che influiscono sulla qualità del sonno, come l'enuresi, le crisi di dolore, le difficoltà respiratorie e l'ipossiemia notturna. Esiste una relazione bi-direzionale tra la qualità del sonno e il dolore dei pazienti; secondo uno studio, il 43% di bambini e gli adolescenti reclutati ha valutato la qualità del sonno bassa durante i giorni di dolore, rispetto al 3% dei giorni in assenza di dolore (43). La ridotta qualità del sonno si associa anche a una maggiore sonnolenza diurna e di conseguenza a ridotte performance quotidiane dei pazienti e compromissione neurocognitiva.
- *Fattori demografici, come età e sesso.* Con la crescita e il progredire dell'età dei pazienti, aumenta la frequenza delle complicanze acute e croniche. Nel sesso femminile si riscontrano in diversi studi livelli più elevati di fatigue e di dolore rispetto al sesso maschile (44) (42) (39).
- *Lo status socioeconomico (Socioeconomic Status, SES).* Nonostante vi siano ancora pochi studi a riguardo, si ritiene che il SES abbia un ruolo sulla HRQOL dei pazienti con SCD. Nel concetto di SES possono essere incluse diverse variabili, quali il livello di occupazione, il salario, il grado di educazione scolastica dei genitori e dei pazienti, il tipo di abitazione, gli aspetti culturali e sociali e l'alimentazione (45) (46). In realtà diverse da quella italiana, è stato osservato che elevati livelli di istruzione sono associati a un maggiore benessere fisico e psicosociale (25) e che pazienti

che vivono in famiglie con un basso reddito mostrano una riduzione della HRQOL, una maggiore disabilità correlata al dolore e un aumento di morbidità e mortalità (47) (45).

- *Lo stress genitoriale.* La SCD richiede una gestione impegnativa e comporta un carico emotivo che impatta negativamente sulla HRQOL dei genitori; infatti, si è osservato che le figure genitoriali, in particolare le mamme, sviluppano disturbi psicologici, quali ansia e depressione, e disturbi del sonno con una frequenza del 30-40% (48).

2. SCOPO DELLO STUDIO

Come descritto in precedenza, la SCD è caratterizzata da manifestazioni acute e potenzialmente letali e da manifestazioni croniche altamente debilitanti con elevata morbidità e mortalità precoce. Tali caratteristiche portano a una riduzione della qualità di vita dei bambini, degli adolescenti, degli adulti e delle famiglie che affrontano la patologia cronica.

Obiettivo primario dello studio è stato di proseguire la valutazione longitudinale della HRQOL effettuata per la prima volta a inizio 2021, allargando la coorte di pazienti e genitori da includere e considerando, nella valutazione della HRQOL anche variabili sociali, economiche e familiari, oltre che clinico-ematologiche. La popolazione comprende bambini, adolescenti e giovani adulti con Malattia Drepanocitica che afferiscono al centro di riferimento della Regione Veneto della UOC di Oncoematologia Pediatrica di Padova.

Obiettivo secondario è stato valutare se la HRQOL correli con le caratteristiche anagrafiche della popolazione (sesso e classi di età), con parametri demografici e sociali (numero dei lavoratori per nucleo familiare) ed ematologici (valori medi di Hb e varianti emoglobiniche), con eventi clinici (ricoveri per qualsiasi causa, accessi al Pronto Soccorso legati alla SCD, Acute Chest Syndrome, crisi dolorose nelle varie sedi) e con le diverse terapie (idrossiurea, trasfusione cronica e TCSE).

La HRQOL dei pazienti sottoposti a TCSE, essendo terapia curativa, è stata analizzata separatamente.

3. MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Il presente lavoro è uno studio osservazionale monocentrico di tipo cross-sectional; una parte dell'analisi è stata longitudinale.

È stata indagata la HRQOL di bambini, adolescenti e giovani adulti affetti da SCD attraverso l'uso di questionari PROMIS al tempo 1 (raccolti quest'anno), dal punto di vista sia dei pazienti che dei genitori. Una parte dei pazienti aveva già eseguito una precedente valutazione al tempo 0 (risultati disponibili dal Sick Cell Disease) ed è stata inclusa anche nella valutazione longitudinale.

3.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

La popolazione arruolata è afferente al Centro di Riferimento della Regione Veneto per la Diagnosi e Cura della Malattia Drepanocitica in Età Pediatrica, presso l'UOC di Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. L'elenco dei pazienti per la valutazione al tempo 1 è stato estrapolato dal database Drepanocitosi (Sickle Cell Disease Dbase) il 1° maggio 2022.

Sono stati considerati ineleggibili:

- Pazienti di età 0-5 anni, per l'inadeguatezza dei questionari;
- Pazienti della classe 18-26 anni che non hanno dato il proprio consenso a partecipare allo studio;
- Pazienti di età compresa tra 6-17 anni a cui i genitori hanno negato il consenso alla partecipazione allo studio;
- Pazienti che non sono stati visitati in day hospital nei mesi compresi tra maggio e ottobre 2022;
- Pazienti e genitori che non conoscono la lingua inglese per il questionario sulla relazione familiare; si tratta di una esclusione parziale perché il PROMIS Family Relationship è presente soltanto in lingua inglese;

3.3 STRUMENTI DI INDAGINE LEGATI ALLA DETERMINAZIONE DELLA HRQOL

Per ciascun campo di indagine in studio è stato individuato e somministrato un questionario. La compilazione è avvenuta a partire dal 16 maggio 2022 fino al 14 ottobre 2022.

3.3.1 Questionario Qualità di vita salute-correlata (HRQoL)

Per valutare la HRQoL è stato scelto il questionario Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS), nuovo strumento di ricerca già utilizzato e validato nello studio della HRQOL in pazienti con malattie croniche ed il più utilizzato finora in altri paesi per la SCD ed anche in una indagine preliminare in Italia. (49) (50) (32) (26).

I PROMIS sono stati sviluppati e valutati dal National Institutes of Health (NIH) e sono distribuiti da HealthMeasures.com in collaborazione con la PROMIS Health Organization (PHO), una organizzazione no-profit. (51)

Istituita nel 2004, l'iniziativa PROMIS del NIH ha lo scopo di sviluppare nuovi strumenti per valutare aspetti fondamentali delle patologie croniche, utilizzando metodi psicometrici moderni (item response theory; IRT) e test adattivi computerizzati (CAT). Il fine è di valutare gli aspetti più rilevanti con maggiore precisione e con minore fatica del paziente rispetto ai metodi tradizionali (52).

Il questionario è stato utilizzato sia in lingua italiana che in lingua inglese, per agevolare, qualora necessario, la comprensione delle domande da parte dei pazienti e dei genitori.

- PROMIS Pediatric Profile 49 v2.0, una raccolta di brevi moduli di 8 voci per l'autovalutazione pediatrica, accessibile al seguente link [Questionario PROMIS Pediatric Profile 49](#)
- PROMIS Parent Proxy Profile 49 v2.0, raccolta che indaga gli stessi campi del questionario pediatrico dal punto di vista dei genitori, accessibile al seguente link [Questionari PROMIS Parent Proxy Profile 49](#)

-
- PROMIS Adult Profile 57 v2.1, una raccolta di moduli di 8 voci ciascuno adatta a pazienti di età uguale o maggiore di 18 anni, accessibile al link [Questionari PROMIS Adult Profile 57](#) (51)

Il PROMIS Pediatric Profile 49 v2.0 e il PROMIS Parent Proxy Profile v2.0 sono costituiti da 7 domini: capacità fisiche di mobilità, ansia, sintomi depressivi, affaticamento, rapporto con i coetanei, interferenza del dolore e intensità del dolore. Le domande, 8 per ciascun dominio, fanno riferimento ai 7 giorni precedenti la compilazione del questionario e le risposte seguono un punteggio da 1 (Mai) a 5 (Quasi sempre), diverso per il dominio delle capacità fisiche di mobilità che prevede un punteggio da 1 (Incapace di farlo) a 5 (Senza alcuna difficoltà). Fa eccezione il dominio di intensità del dolore: è una scala numerica unidimensionale – NRS o Numerical Rating Scale – che valuta l'intensità del dolore in media nei 7 giorni precedenti. Si chiede al paziente di descrivere l'intensità del dolore da 0 (Nessun dolore) a 10 (Il peggior dolore immaginabile).

Il PROMIS Adult Profile 57 v2.1 è costituito da 8 domini: capacità fisiche di mobilità, ansia, sintomi depressivi, affaticamento, disturbi del sonno, capacità di partecipare a ruoli e attività sociali, interferenza del dolore e intensità del dolore. Anche in questo caso le domande fanno riferimento ai 7 giorni precedenti la compilazione e le risposte seguono un punteggio da 1 (Mai o Per Niente, a seconda del dominio) a 5 (Sempre o Moltissimo). Fa eccezione il dominio intensità del dolore, scala numerica simile ai questionari pediatrico e Parent Proxy.

3.3.2 Questionario Relazioni familiare e sociali

Anche per la valutazione delle relazioni familiare e sociali sono stati scelti dei questionari PROMIS in lingua inglese, unica disponibile nel momento in cui è stato avviato lo studio.

Per i pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni e per i genitori di pazienti di età compresa tra 5 e 17 anni si sono utilizzati i seguenti questionari:

- PROMIS Pediatric Family Relationships v1.0 short form, una raccolta di 8 voci che valuta l'esperienza soggettiva – affettiva, emotiva e cognitiva – del bambino all'interno della famiglia. (51)

-
- PROMIS Family Relationships v1.0 short form, una raccolta di 8 voci che valuta l'esperienza familiare dal punto di vista genitoriale.

Questi questionari sono stati validati in diversi studi, in cui è stata dimostrata una forte coerenza interna e affidabilità di ripetizione del test, tale da stimare in maniera precisa diversi livelli della qualità del rapporto familiare. (53) (54)

Il PROMIS Pediatric Family Relationships v1.0 SF indaga la percezione di essere coinvolti con la propria famiglia, di sentirsi importante in essa, di sentirsi accettati, accuditi e apprezzati, e la sensazione che i propri genitori siano disponibili all'aiuto e alla comprensione. (51) Le domande fanno riferimento alle 4 settimane precedenti la compilazione e le risposte hanno un punteggio da 1 (Never) a 5 (Always). Il PROMIS Family Relationships v1.0 SF è strutturato in maniera analoga, ma indaga la percezione dal punto di vista dei genitori.

I questionari appena descritti sono accessibili al seguente link:

[Questionario PROMIS Family Relationships](#)

[Questionario PROMIS Parent Proxy Family Relationships](#)

Invece, per la valutazione della relazione familiare e sociale nei giovani adulti (classe di età 18-26 anni) sono stati scelti:

- PROMIS Emotional Support v2.0 short form, una raccolta di 8 voci che valuta la percezione di essere accuditi e di avere rapporti di fiducia
- PROMIS Instrumental Support bank, una raccolta di 11 voci che valuta la disponibilità esterna percepita dal paziente in termini di assistenza materiale e cognitiva. (51)

Il PROMIS Emotional Support v2.0 SF indaga la percezione del paziente adulto di essere ascoltato, apprezzato e accudito e di avere rapporti di fiducia tali da poter comunicare i propri sentimenti, le proprie più profonde paure e preoccupazioni e i propri problemi.

Il PROMIS Instrumental Support v2.0 esplora la possibilità per il paziente di delegare i compiti abituali, le proprie necessità in termini di salute, come essere accompagnato dal medico o comprare un farmaco o ritirare una prescrizione, e le proprie responsabilità all'interno dell'abitazione, ad esempio poter fare la spesa,

preparare i pasti e pulire la casa. In entrambi i questionari le risposte hanno un punteggio da 1 (Never) a 5 (Always).

I questionari appena descritti sono stati validati ed utilizzati in molteplici studi a livello globale (55) (56) (57) (58), dimostrandone l'affidabilità e l'utilità.

I questionari sono accessibili al seguente link:

[Questionario Emotional Support](#)

[Questionario Instrumental Support](#)

3.3.3 Questionario Status Socio-Economico (SES)

Per valutare, invece, lo Status Socio-Economico (SES) della famiglia che affronta la SCD è stato elaborato un questionario ad hoc, adattando al nostro setting questionari preparati altrove, con il supporto della referente sociale del Centro di Riferimento. Nella stesura del questionario si è tenuto conto delle esigenze e delle condizioni peculiari delle famiglie coinvolte che vivono nel territorio.

Per questo questionario sono stati consultati alcuni articoli relativi al SES correlato allo stato di salute generale, inteso come misura biometrica (59) (60) (61) e altri articoli relativi all'impatto del SES sull'evoluzione e sulla severità della Sickle Cell Disease (45) (62) (63).

Sono stati formulati 3 questionari relativi al SES:

- Questionario SES per i genitori dei pazienti di età compresa tra 5 e 17 anni afferenti al Centro di Riferimento Regionale in lingua italiana e in lingua inglese
- Questionario SES per i giovani adulti di età compresa tra 18 e 26 anni in lingua italiana

In ciascun questionario è presente un incipit: "Questo questionario è stato ideato per comprendere meglio come migliorare la qualità di vita della famiglia che affronta la Malattia Drepanocitosi. Con le vostre risposte al questionario, aiutate noi a conoscere le vostre difficoltà".

Le prime domande compilative riguardano i dati anagrafici: nome, cognome ed età del/della bambino/a, numero dei membri della famiglia e da quanti anni il/la

bambino/a è in Italia. Vengono richieste anche informazioni su chi compila il questionario SES in caso di un/una paziente minore, ovvero se si tratta di padre, madre o tutore, e da quanti anni il genitore o il tutore è in Italia.

Le successive domande a risposta multipla indagano aspetti economici e sociali:

- Livello di istruzione di chi compila il questionario sia in termini di diploma ricevuto che di età in cui ha terminato gli studi e le possibili risposte sono “Nessuna scuola”, “Scuola primaria (<11 anni)”, “Scuola secondaria di I grado (11-13 anni)”, “Scuola secondaria di II grado (14-19 anni)” e “Università (>20 anni)”.
- L’attuale attività lavorativa dei membri della famiglia, indagando su quante persone conviventi lavorano e che tipo di professione svolgono, a scelta tra “Disoccupato”, “Dipendente”, “Operaio”, “Imprenditore” o “Altro”. Nel caso dei giovani adulti alla domanda “Professione Attuale” si include la voce “Studenti”.
- L’abitazione in cui la famiglia vive, a scelta tra “Comunità sociale”, “Casa Comunale”, “Casa in affitto” o “Casa di proprietà”.
- La componente prettamente sociale, in cui si chiede se “Il/la bambino/a o il giovane adulto gode dei benefici della Legge 104”, “Ha o ha avuto in passato un supporto scolastico (insegnante di sostegno)”, e se “Il bambino ha o ha avuto un altro sostegno scolastico” a scelta tra “Educatore”, “Lettore”, “Doposcuola in cooperativa/centro ricreativo” o “Nessuno tra questi”.
- Un eventuale sostegno che, a parere di chi compila il questionario, potrebbe aiutare il/la bambino/a o il giovane adulto, a scelta tra “Un educatore che aiuti il bambino nei compiti scolastici” (per i giovani adulti “Un tutor che li aiuti in ambito universitario o nell’inserimento lavorativo”), “Uno psicologo con cui fare i colloqui per capire come gestire la malattia”, “Un sostegno economico” oppure “Nessuna delle opzioni”.

Il questionario è accessibile al seguente link:

[Questionario status socioeconomico](#)

3.3.4 Modalità di somministrazione dei questionari

Tutti i pazienti che si sono recati in ambulatorio dal 1° maggio 2022 al 1° ottobre 2022 sono stati informati della possibilità di avere valutata la HRQOL ed è stato loro chiesto di compilare i questionari.

La compilazione è avvenuta in forma cartacea durante l'attesa per le visite mediche periodiche all'interno dell'Ambulatorio-Day Hospital dell'Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Nei casi in cui il paziente o il genitore non riusciva a completare le risposte, i questionari sono stati convertiti in formato digitale usando l'applicazione "Moduli Google" e sono stati inviati via e-mail.

L'email personalizzata conteneva dei collegamenti i relativi questionari, facilmente compilabili da qualsiasi strumento tecnologico.

I questionari al tempo 0 erano stati somministrati nel mese di maggio 2021 in forma cartacea o in formato digitale; i questionari in formato digitale sono stati creati appositamente per questo studio per far fronte alle difficoltà nella somministrazione cartacea legate all'emergenza pandemica. Per la conversione in formato digitale dei tre questionari era stata utilizzata l'applicazione di Google "Moduli Google". La somministrazione in forma telematica aveva coinvolto i pazienti in una fascia di età compresa tra i 12 e i 25 anni, mentre per i bambini tra i 6 e gli 11 anni si era optato per la forma cartacea (64). I risultati dei questionari al tempo 0 erano disponibili dal Sick Cell Dbase.

3.4 RACCOLTA DEI DATI CLINICO-EMATOLOGICI

I dati anagrafici e anamnestici e le variabili clinico-ematologiche sono stati ottenuti dal database Sick Cell Disease. Si è tenuto conto delle informazioni cliniche dal 1° ottobre 2019 al 1° ottobre 2022, perché i tre anni antecedenti al questionario sono ritenuti un tempo sufficiente per impattare la HRQOL in questa malattia. È stato effettuato un controllo a campione di 5 pazienti per verificare la corrispondenza tra i dati cartacei e i dati presenti nel database.

I dati anagrafici considerati sono stati i seguenti: sesso, data di nascita, paese di provenienza, età alla diagnosi (in mesi) e genotipo,

Le variabili cliniche valutate sono state le seguenti:

- Valore medio annuale di Hb (espressa in g/dL);
- Valori medi annuali di HbS, HbA₁, HbF (espressi in %)
- Numero di ospedalizzazioni totali negli ultimi 3 anni (2019-2022)
- Numero di accessi al Pronto Soccorso legati alle manifestazioni di SCD totali negli ultimi 3 anni (2019-2022)
- Numero di crisi dolorose toraciche, addominali, al rachide, agli arti e altre sedi totali negli ultimi 3 anni (2019-2022)
- Numero di Acute Chest Syndrome totali negli ultimi 3 anni (2019-2022)
- Episodi febbrili totali negli ultimi 3 anni (2019-2022)
- Regime terapeutico degli ultimi 3 anni: pazienti sottoposti a terapia di fondo con HU o trasfusione cronica di emazie concentrate; pazienti in trial clinici
- Esecuzione o meno di TCSE

3.5 ANALISI STATISTICA

3.5.1 Standardizzazione dei punteggi dei questionari PROMIS

PROMIS interpreta i punteggi ottenuti dalle risposte dei singoli questionari con uno punteggio standardizzato, chiamato T-score, che ha una media di 50 e una deviazione standard (DS) di 10.

Un punteggio standard di 50 corrisponde al punteggio medio della popolazione di riferimento, che in questo caso specifico è la popolazione generale degli Stati Uniti o una popolazione clinica. L'ampio campione utilizzato per rappresentare la popolazione di riferimento è chiamato "Centering Sample".

Il PROMIS T-score ha un range di valori che varia da 20 a 80 organizzati lungo una scalata, come si può osservare nelle immagini sottostanti. A partire da novembre 2021, i punti di taglio sono cambiati, in particolare si ha una interpretazione diversa in base al dominio analizzato e a chi compila il questionario. Alla pagina successiva è riportato un esempio: si confrontano i T-score Cut Points degli adulti di alcuni domini utilizzati nello studio, come ansia, sintomi depressivi, fatigue e

interferenza del dolore, e i T-score Cut Points degli stessi domini riferiti ai pazienti pediatrici e ai genitori. (51)

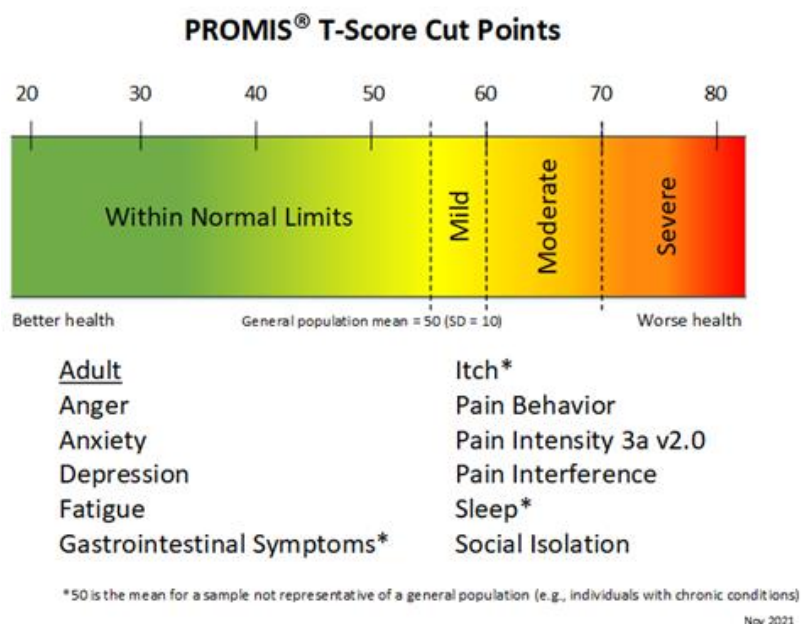


Figura 4 Cut Points del T-score di alcuni domini dei questionari PROMIS per Adulti, su Healthmeasure.com

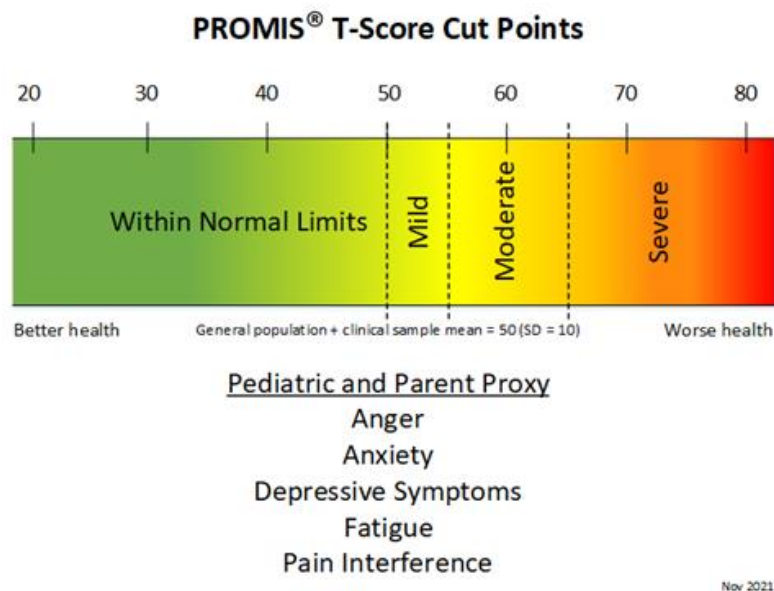


Figura 5 Cut-Points del T-score di alcuni domini di questionari PROMIS Pediatric e Parent Proxy, su Healthmeasure.com

La standardizzazione è stata eseguita dal HealthMeasures Scoring Service e offerta da Assessment Center.

I punteggi ottenuti sono stati collocati nella scala e ne è stata determinata l'interpretazione, così da definire l'entità dei sintomi e quanto questi impattino sulla HRQOL. Nello studio descrittivo sono calcolate le medie e le mediane dei T-score di ogni dominio per ciascun paziente.

3.5.2 Analisi di confronto e correlazione

Per l'obiettivo secondario è stata eseguita l'analisi statistica di confronto e correlazione. Per il confronto tra variabili continue normali è stato utilizzato il Test t di Studenti per campioni dipendenti o indipendenti, mentre per il confronto tra variabili continue non normali è stato utilizzato il Test U di Mann-Whitney. Per la correlazione tra variabili continue di cui almeno una non normale è stato usato il Test rho di Spearman. Per il confronto tra due variabili uguali è stato valutato il coefficiente di concordanza di correlazione.

Sono stati considerati significativi i p-value inferiori a 0,05.

3.5.3 Analisi longitudinale

Nello studio longitudinale sono stati confrontati i T-Score e le interpretazioni degli stessi secondo gli ultimi aggiornamenti dei T-Score Cut Points di novembre 2021. I risultati al tempo 0 (T0) erano stati raccolti nel mese di maggio 2021 ed erano disponibili dal Sick Cell Dbase, mentre i risultati al tempo 1 (T1) sono stati raccolti dal 1° maggio 2022 al 1° ottobre 2022.

Per il confronto tra i T-score al tempo 0 e al tempo 1 è stato utilizzato il Test U di Mann-Whitney.

4. RISULTATI

Lo studio ha coinvolto 120 partecipanti, di cui 59 pazienti (43 di età compresa tra 6-17 anni; 16 di età compresa tra 18-26 anni) e 61 genitori dei pazienti di età compresa tra 5-17 anni. I questionari sono stati compilati in formato cartaceo, fatta eccezione per 2 pazienti e 2 genitori che hanno completato la compilazione per via telematica.

Per selezionare i 59 pazienti, si è tenuto conto delle seguenti situazioni:

- 2 pazienti, che hanno compiuto 18 anni tra maggio e ottobre 2022, hanno compilato prima i tre questionari per la fascia di età 6-17 anni e poi quelli per la fascia di età 18-26 anni; nello studio è stato considerato esclusivamente il questionario più recente, ovvero quello della fascia di età 18-26 anni;
- 1 paziente della fascia di età 6-17 anni, invece, non è riuscito a compilare il questionario PROMIS Pediatric Profile né in formato cartaceo (perché distratto e affaticato) né a terminare la compilazione per via telematica, per cui nel suo caso sono stati considerati solo i questionari PROMIS Family Relationships, compilato dal paziente e dal genitore, e il questionario SES compilato dal genitore;
- 2 genitori hanno dato il consenso alla partecipazione allo studio dei propri figli, ma non hanno voluto partecipare e compilare i questionari dal punto di vista dei genitori.

4.1. POPOLAZIONE

La popolazione in studio è composta da 43 pazienti di età compresa tra 6-17 anni e 16 pazienti di età uguale o maggiore di 18 anni. L'età media è di 14,2 anni con una mediana di 13,0 anni. L'età alla diagnosi di SCD ha una media di 40.7 mesi e una mediana di 28 mesi.

27 pazienti sono di sesso femminile (45%) e 32 di sesso maschile (55%).

Dei 59 pazienti, 6 sono stati sottoposti a TCSE prima dell'ultimo anno.

Nel Figura 6 sottostante sono riportati i genotipi dei 59 pazienti.

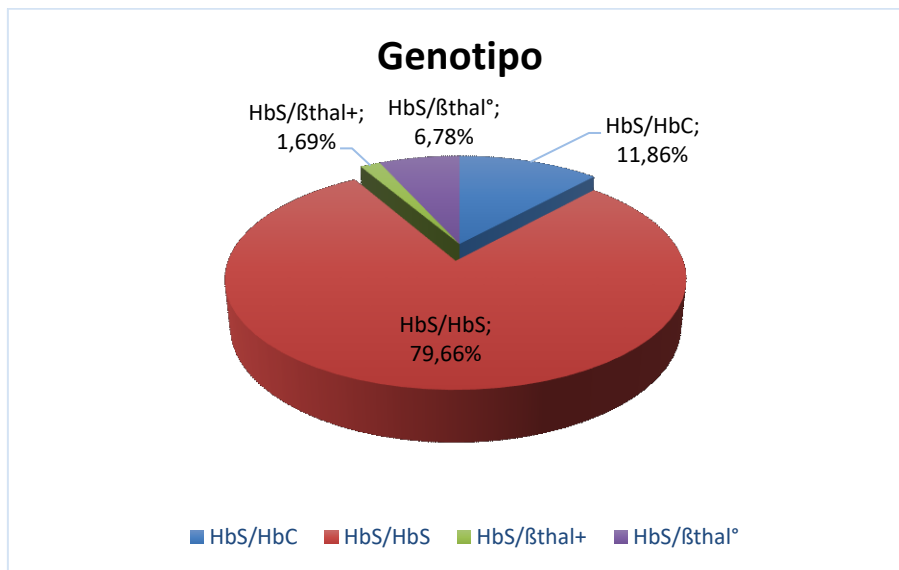


Figura 6 Grafico a torta che mostra il genotipo in percentuale della popolazione in studio.

La Figura 7 sottostante rappresenta la distribuzione dei Paesi di d'origine della popolazione coinvolta. L'83% dei pazienti è originario dell'Africa, soprattutto Sub-Sahariana, mentre una minoranza dei bambini proviene dall'Italia, dalla Cina, dall'Albania e dalla Repubblica Domenicana.

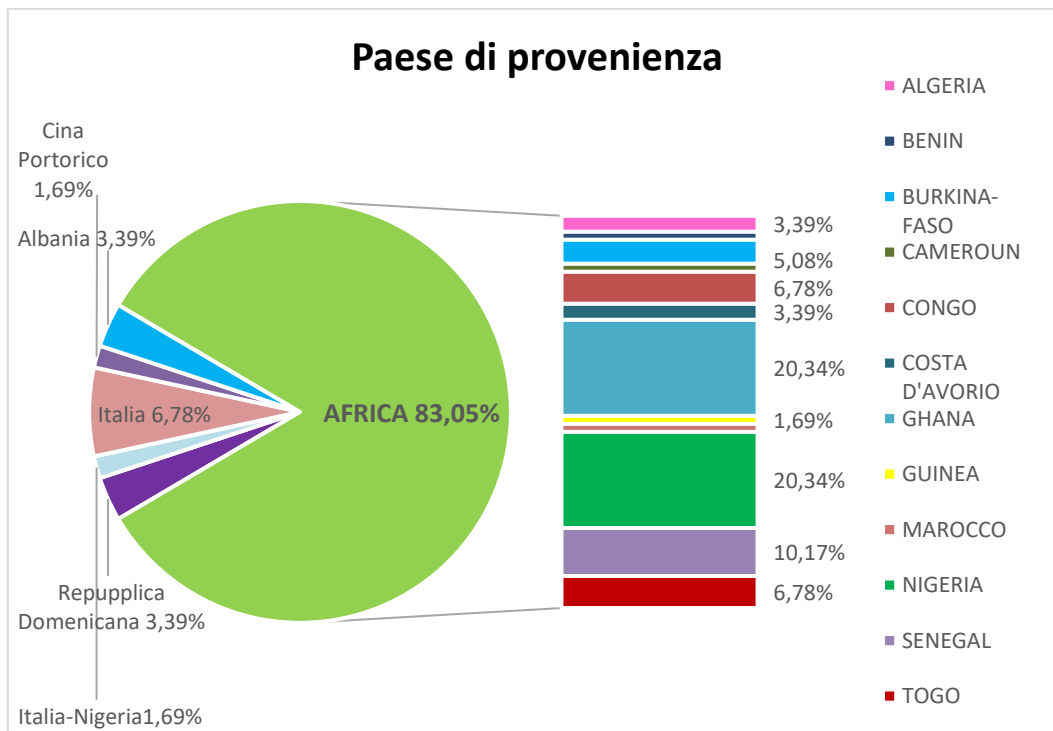


Figura 7 Grafico a torta che mostra in percentuale i Paesi di provenienza della popolazione in studio.

4.2. HRQOL DELLA POPOLAZIONE

Nelle pagine successive sono descritti i risultati per ciascun dominio dei pazienti non sottoposti a TCSE.

In particolare, i grafici riportano come due barre separate e adiacenti i risultati dei due questionari somministrati alle due fasce di età.

4.2.1 Capacità fisiche di mobilità

La tabella sottostante mostra i risultati totali del dominio delle capacità fisiche, sia in quantità assoluta che in percentuale. Si può osservare come la maggioranza della popolazione (75%) non presenta una compromissione della mobilità, mentre l'11% dei pazienti hanno capacità fisiche compromesse in maniera lieve, il 10% moderata e il 4% severa.

Mobilità	Totale 6-26 anni	Percentuale
Nei limiti normali	39	75,00%
Lieve	6	11,00%
Moderata	5	10,00%
Severa	2	4,00%

Tabella I Risultati complessivi della compromissione delle capacità fisiche di mobilità

La figura 8, invece, riporta i risultati dello stesso dominio confrontando le due fasce di età, 18-26 anni e 6-17 anni. La distribuzione delle risposte è simile, con una maggiore compromissione lieve-moderata nei pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni. Entrambi i pazienti con compromissione severa sono adolescenti.

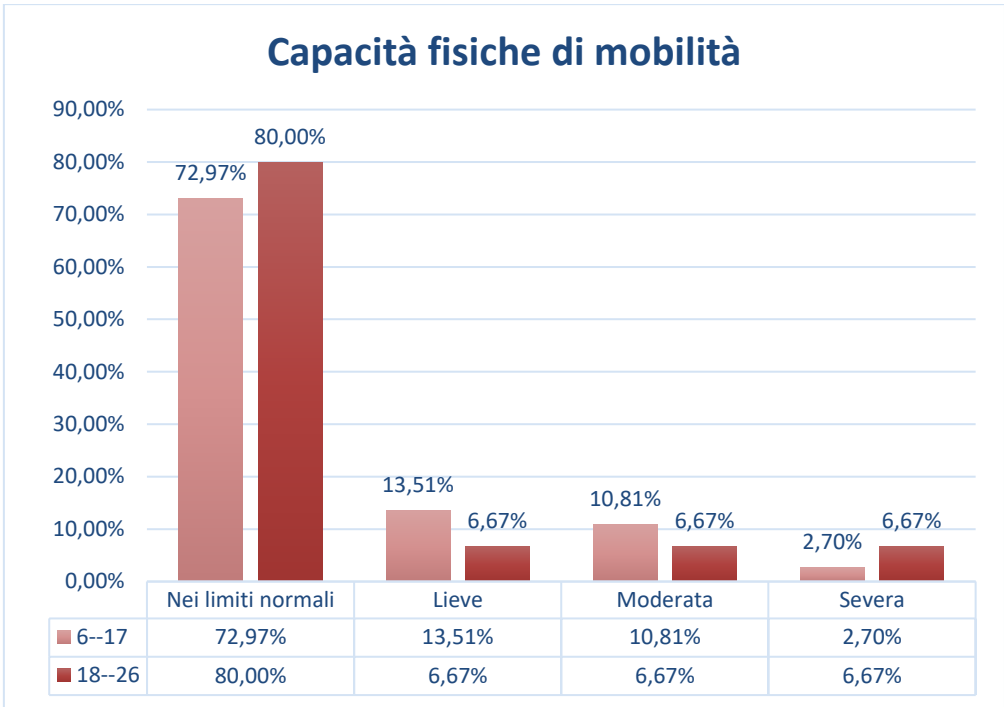


Figura 8 Risultati della compromissione delle capacità fisiche di mobilità della popolazione in studio, divisi sulla base del questionario compilato per fasce di età 6-17 e 18-26

4.2.2 Ansia

La tabella II mostra i risultati del dominio dell’ansia nella popolazione totale. La metà dei casi mostra un livello di ansia nei limiti normali, mentre la restante parte dei pazienti auto-percepisce un’ansia aumentata rispetto alla popolazione di riferimento. Il 12% dei pazienti riferisce un disagio lieve, il 25% moderato e il 5,8% riporta sintomi d’ansia severi.

Ansia	Totale 6-26 anni	Percentuale
Nei limiti normali	30	57,70%
Lieve	6	11,50%
Moderata	13	25,00%
Severa	3	5,80%

Tabella II Risultati complessivi del dominio ansia.

La Figura 9 riporta i risultati distinti per le fasce di età. Si può osservare come per il dominio dell’ansia le risposte siano pressoché sovrapponibili, fatta eccezione per la percezione di ansia severa, presente limitatamente alla popolazione di 6-17 anni.

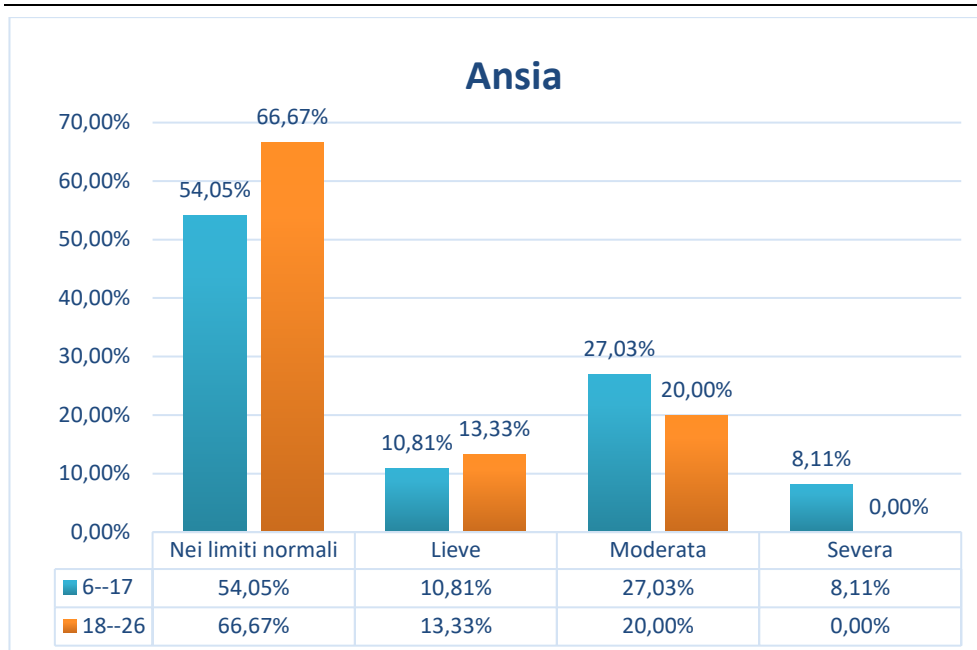


Figura 9 Risultati del livello di ansia della popolazione in studio, divisi sulla base del questionario compilato per fasce di età 6-17 e 18-26.

Come si evince dalla Figura 10, i sintomi dell'ansia sono presenti nel 55% degli adolescenti (12-17), quantitativamente e qualitativamente di più rispetto ai pazienti più piccoli (6-11). Tuttavia, c'è una percentuale non trascurabile di bambini che presenta livelli di ansia moderato-severa.

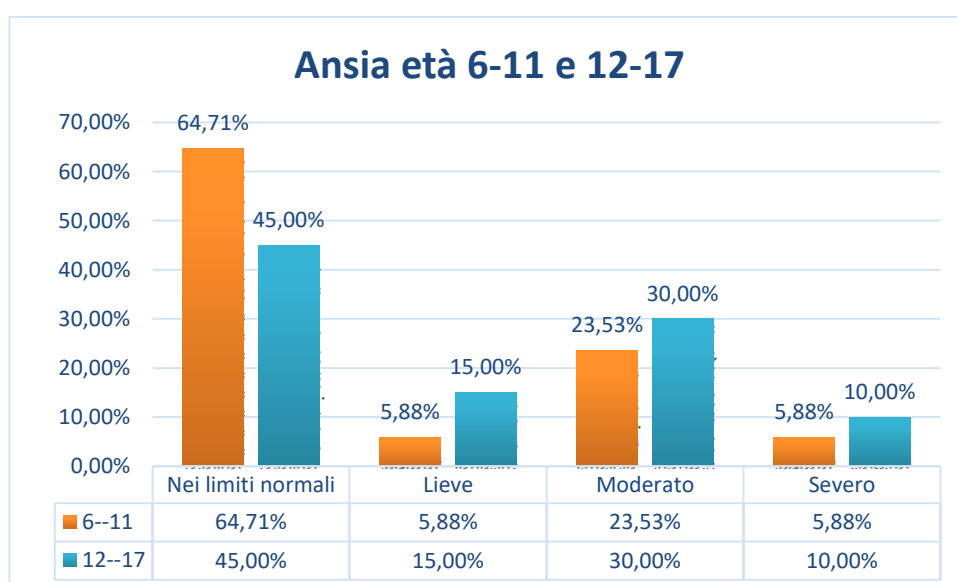


Figura 10 Risultati dell'ansia dei pazienti di età 6-17 distinti in due classi 6-11 e 12-17.

4.2.3 Sintomi depressivi

La tabella III riporta i risultati dei sintomi depressivi. Nonostante il 58% dei pazienti rientra nei limiti normali, ben il 42% presenta sintomi depressivi maggiori. 19% dei pazienti ha riscontrato sintomi lievi, il 13% sintomi moderati e il 10% ha riportato una sintomatologia severa dei sintomi depressivi.

Sintomi depressivi	Totale 6-26 anni	Percentuale
Nei limiti normali	30	58%
Lieve	10	19%
Moderata	7	13%
Severa	5	10%

Tabella III Risultati complessivi dei sintomi depressivi

La Figura 11 riporta i risultati separati in base al questionario compilato dalle due fasce di età. Analogamente al dominio dell'ansia, la distribuzione delle risposte è simile.

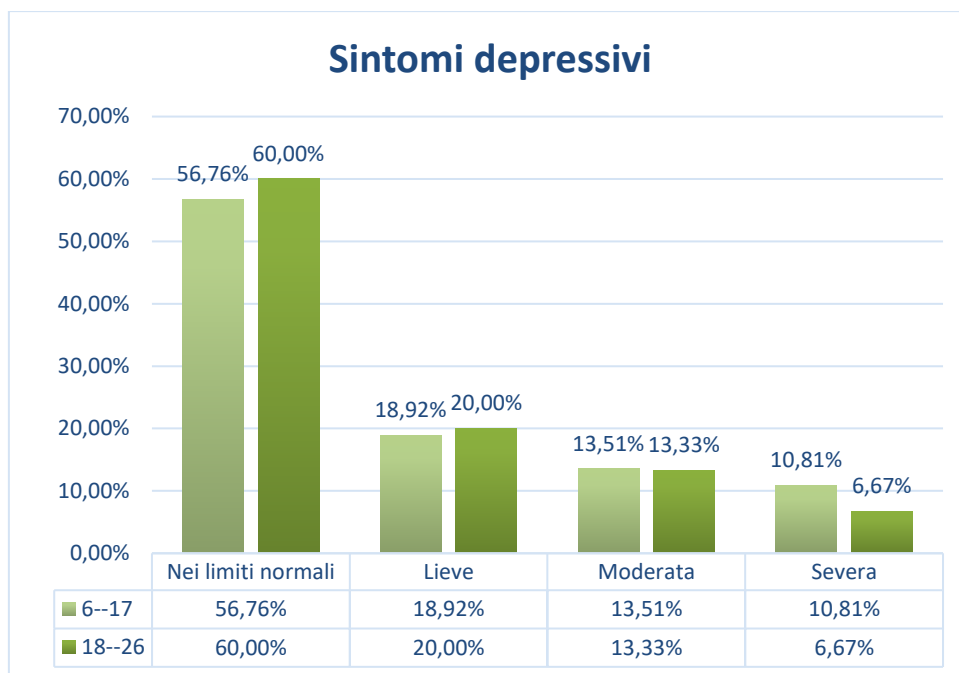


Figura 11 Risultati dei sintomi depressivi della popolazione in studio, divisi sulla base del questionario compilato per fasce di età 6-17 e 18-26

La Figura 12 alla pagina seguente mostra i risultati dei sintomi depressivi dei pazienti della fascia di età 6-17 distinti in due classi: 6-11 e 12-17 anni. È evidente come il 55% degli adolescenti presenta aumentati sintomi depressivi.

Nei bambini di età 6-11 c'è una minore presenza di sintomi depressivi; tuttavia, il 12% dei bambini presenta sintomi depressivi severi, probabilmente riconducibile anche a situazioni familiari e personali complesse.

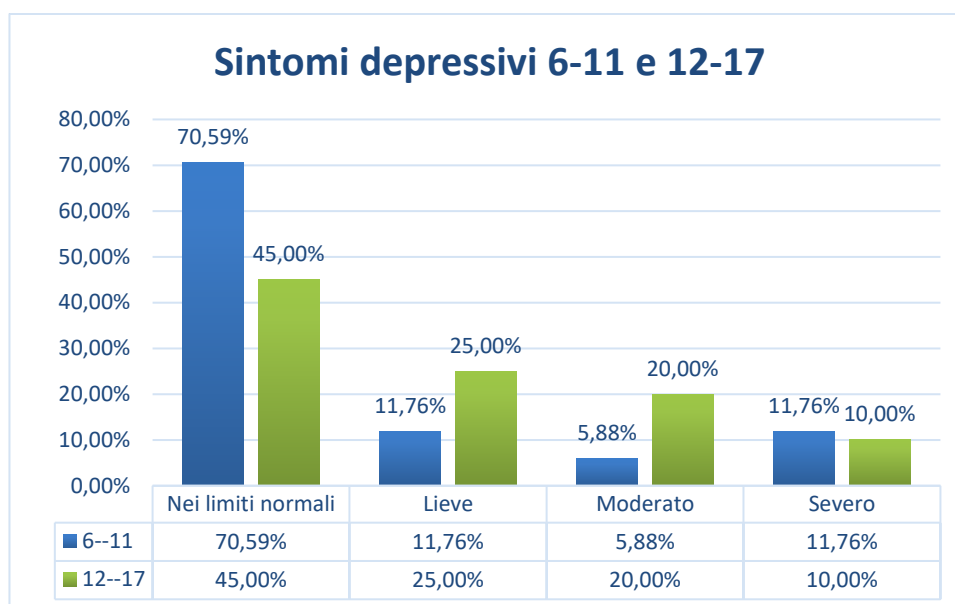


Figura 12 Risultati dei sintomi depressivi dei pazienti di fascia di età 6-17, distinti in due gruppi 6-11 e 12-17

4.2.4 Fatigue

Per quanto riguarda la fatigue, la Tabella IV riporta i risultati complessivi in cui il 60% dei pazienti considera il proprio affaticamento nei limiti normali, mentre il 13% dei pazienti ha riscontrato un disturbo lieve, il 21% moderato e il 6% severo rispetto alla popolazione di riferimento.

Fatigue	Totale 6-26 anni	Percentuale
Nei limiti normali	31	60%
Lieve	7	13%
Moderata	11	21%
Severa	3	6%

Tabella IV Risultati complessivi del dominio Fatigue

La Figura 13 riporta il confronto dei risultati delle due fasce di età 6-17 anni e 18-26 anni. Si evince un affaticamento quantitativamente maggiore per i pazienti della fascia di età 18-26 anni, in cui il 54% riporta livelli di fatigue alterati lieve-

moderato-severo a fronte del 35% nella fascia 6-17, mentre qualitativamente più intenso per i pazienti 6-17 anni, di cui l'8% riporta sintomatologia severa.

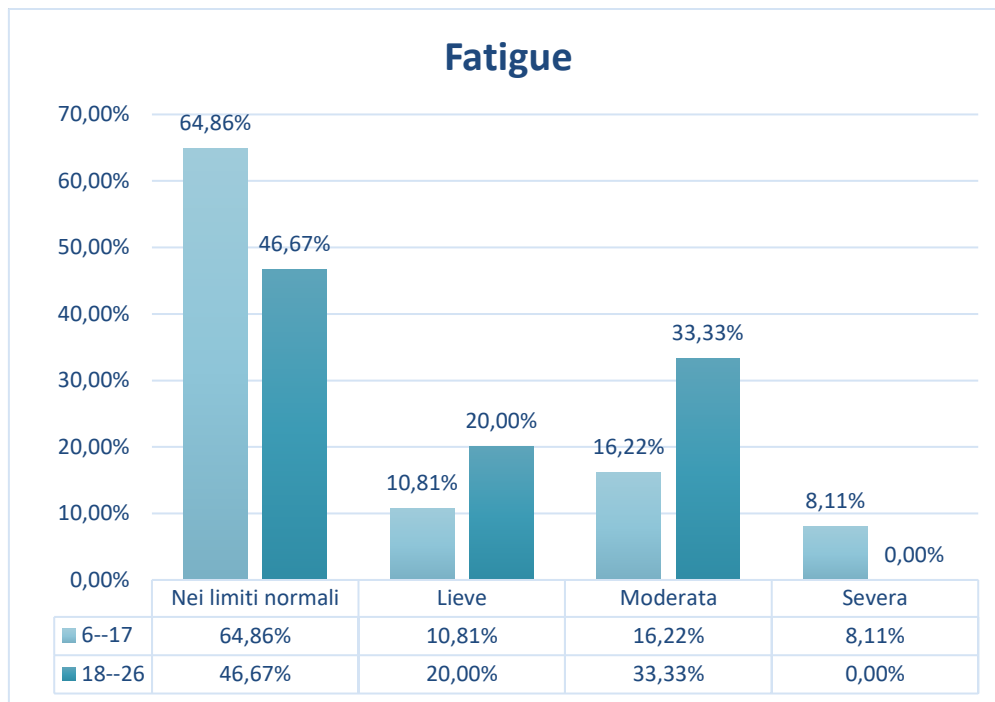


Figura 13 Risultati del grado di affaticamento della popolazione in studio, divisi sulla base del questionario compilato per fasce di età 6-17 e 18-26

4.2.5 Relazione sociale

La relazione sociale è descritta in maniera diversa per le due fasce di età che hanno compilato questionari diversi, in particolare per i pazienti pediatrici si ha una interpretazione dei T-score in “Eccellente, Buona, Discreta o Scadente”, mentre per i pazienti adulti “Nei limiti normali, Lieve, Moderata, Severa”. È stato possibile confrontare i T-scores:

Attività sociale	6-17 N° 37	18-26 N° 15
Mean (SD)	49 (9.0)	54.2 (8.8)
Median (Range)	49.3 (25.2 – 64.4)	56.8 (40.0 – 65.4)

Tabella V Risultati Media e Mediana dei T-Score della popolazione divisa in base al questionario compilato

- Pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni, che hanno compilato in questionario PROMIS Pediatric Profile 49, hanno risposto a 8 domande sul dominio “Relazione tra pari”. La Figura 12 dimostra che il 78,4% dei

pazienti ritiene di avere una buona relazione con i coetanei, l'11% discreta, 5% scadente e il restante 5% eccellente.

- I pazienti di età compresa tra 18 e 26 anni, che hanno compilato il questionario PROMIS Adult Profile 57, hanno risposto alle domande del dominio "Capacità di partecipare ad attività sociali e familiari".

La figura 14 mostra che una elevata percentuale dei pazienti (80%) ritiene di avere una normale attività sociale e familiare, comparabile alla popolazione generale di riferimento. Il 13% dei pazienti presenta una compromissione lieve della partecipazione e il 6,7% moderata.

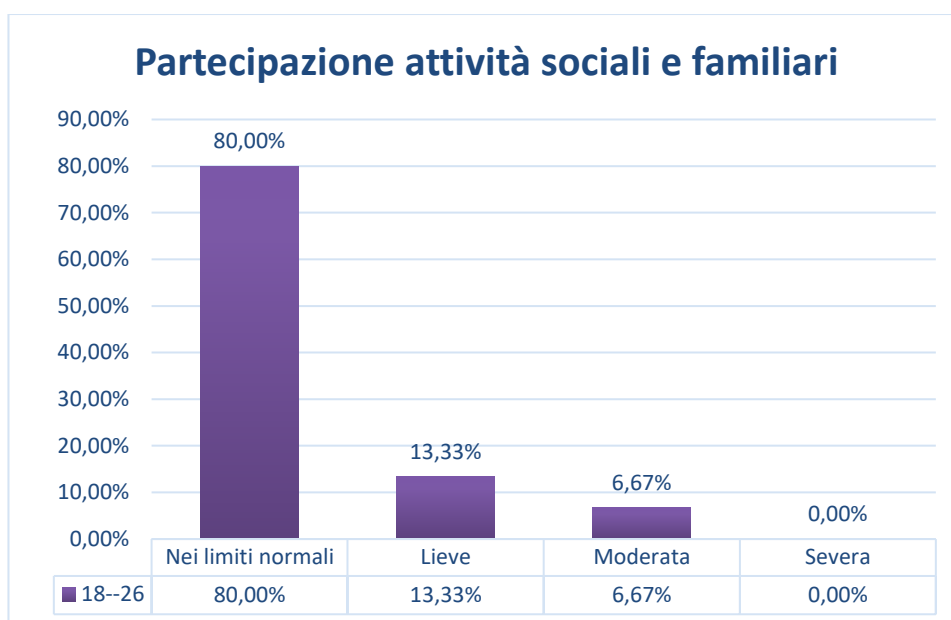


Figura 14 Risultati della partecipazione ad attività sociali e familiari della fascia di età 18-26 anni

4.2.6 Disturbi del sonno

Nel solo questionario per i giovani adulti, PROMIS Adult Profile 57, erano presenti 8 domande poste ad indagare la qualità del sonno dei pazienti.

Come si può osservare nella Figura 15 alla pagina seguente, è stato riscontrato un livello normale della qualità del sonno in quasi il 67% dei pazienti, ma ben il 13% dei pazienti ha un disturbo lieve e il 20% moderato.

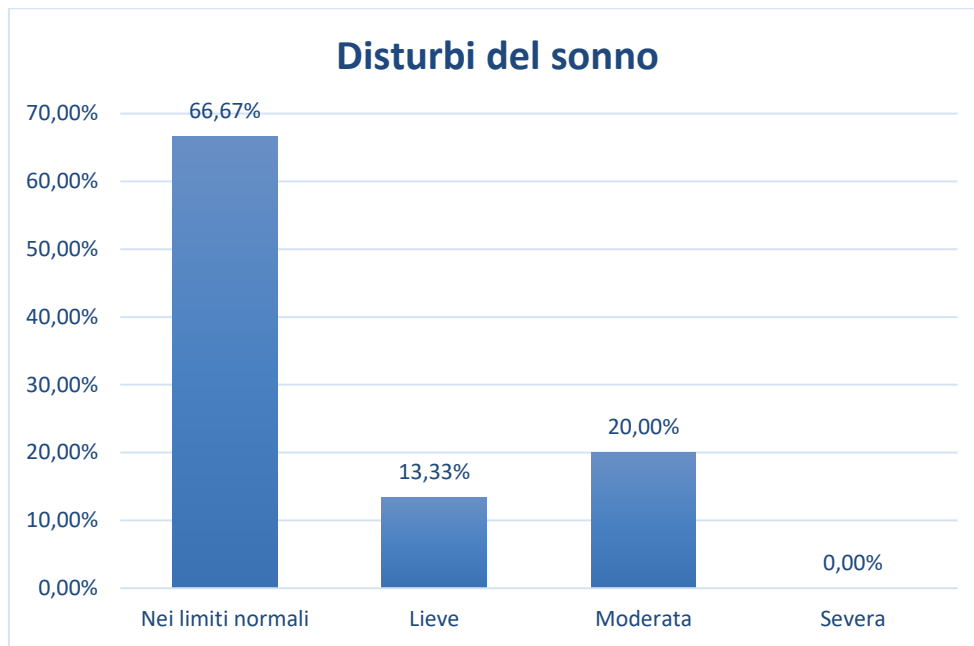


Figura 15 Risultati del dominio disturbi del sonno nella popolazione della fascia di età 18-26 anni

4.2.7 Interferenza del dolore

La Tabella VI mostra i risultati complessivi del dominio Interferenza del dolore. Il 65% dei pazienti nella settimana precedente la compilazione ha sperimentato una interferenza del dolore nella quotidianità nei limiti normali, paragonabile alla popolazione di riferimento. La restante parte dei pazienti, invece, mostra una compromissione lieve nel 14% dei casi, moderata nel 17% e severa nel 4%.

Interferenza del dolore	Totale pazienti 6-26	Percentuale
Nei limiti normali	34	65%
Lieve	7	14%
Moderata	9	17%
Severa	2	4%

Tabella VI Risultati complessivi dell'interferenza del dolore

La figura 16 alla pagina seguente mostra gli stessi risultati raggruppati in base alle due fasce di età. I dati sono sovrapponibili, con una compromissione moderata nel 22% dei pazienti pediatrici contro il 6,7% dei pazienti giovani adulti.

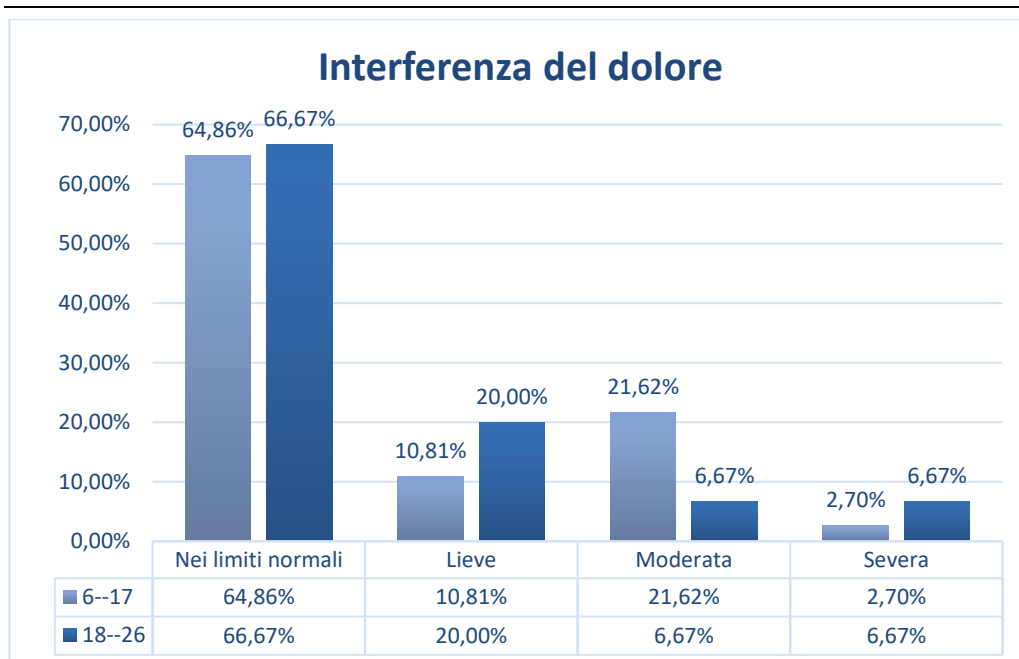


Figura 16 Risultati dell'interferenza del dolore sulla qualità di vita della popolazione in studio, divisi per fasce di età 6-17 anni e 18-26 anni

La figura 17 sottostante mostra la divisione dei risultati dei pazienti di età 6-17 anni divisi nelle due classi 6-11 anni e 12-17 anni. Contrariamente a quanto atteso, i bambini di età 6-11 anni riferiscono nel 42% dei casi una interferenza del dolore lieve-moderata-severa, contro il 28% degli adolescenti di età 12-17 anni. Il 6% dei pazienti di età 6-11 ha una interferenza del dolore severa.

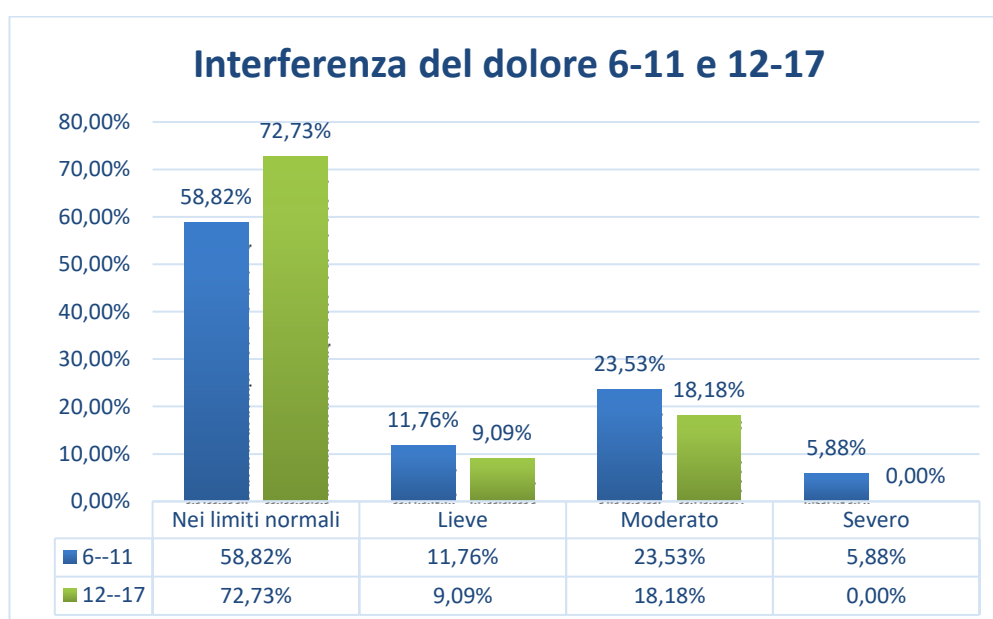


Figura 17 Risultati dell'interferenza del dolore sulla HRQOL dei pazienti di 6-17 anni, divisi in due classi di età 6-11 anni e 12-17 anni

4.2.8 Intensità del dolore

I pazienti hanno espresso la propria percezione dell'intensità del dolore attraverso una scala numerica da 0 ("Nessun dolore") a 10 ("Il peggior dolore immaginabile"). I risultati complessivi nella popolazione in studio mostrano un punteggio medio di 2,6 e una mediana di 2.0.

I risultati delle due fasce di età 6-17 e 18-26 sono stati poi messi a confronto.

Nei pazienti pediatrici si ha un punteggio medio di intensità del dolore pari a 2.2 e una mediana di 1.0 mentre nei pazienti adulti si ha una media di 3,4 e una mediana di 3.0.

Nella Tabella VII e la Figura 18 alla pagina seguente sono state individuate quattro classi in cui sono stati raggruppati i risultati. Le classi:

- "Nessun dolore" equivale a un punteggio di 0
- "Dolore di lieve intensità" con punteggio 1-3
- "Dolore lieve-moderato" con punteggio 4-5
- "Dolore Moderato-Grave" per i punteggi 6-10.

Classe	6--17	%	18--26	%	Totale	% totale
Nessun dolore (0)	17	46%	3	20%	20	39%
Lieve (1-3)	7	19%	5	33,4%	12	23%
Lieve-moderato (4-5)	8	22%	2	13,3%	10	19%
Moderato-Grave (6-10)	5	13%	5	33,3%	10	19%

Tabella VII Risultati Intensità del dolore divisi per classe e confrontati per fasce di età 6-17 e 18-26.

Si evince che il 46% dei pazienti di età compresa tra 6-17 anni non ha percepito dolore nella settimana antecedente la compilazione del questionario e il 22% ha sperimentato un dolore di intensità moderata-grave. Viceversa, il 20% dei pazienti di età adulta non ha provato dolore, mentre il 33,3% ha percepito un dolore moderato-grave.

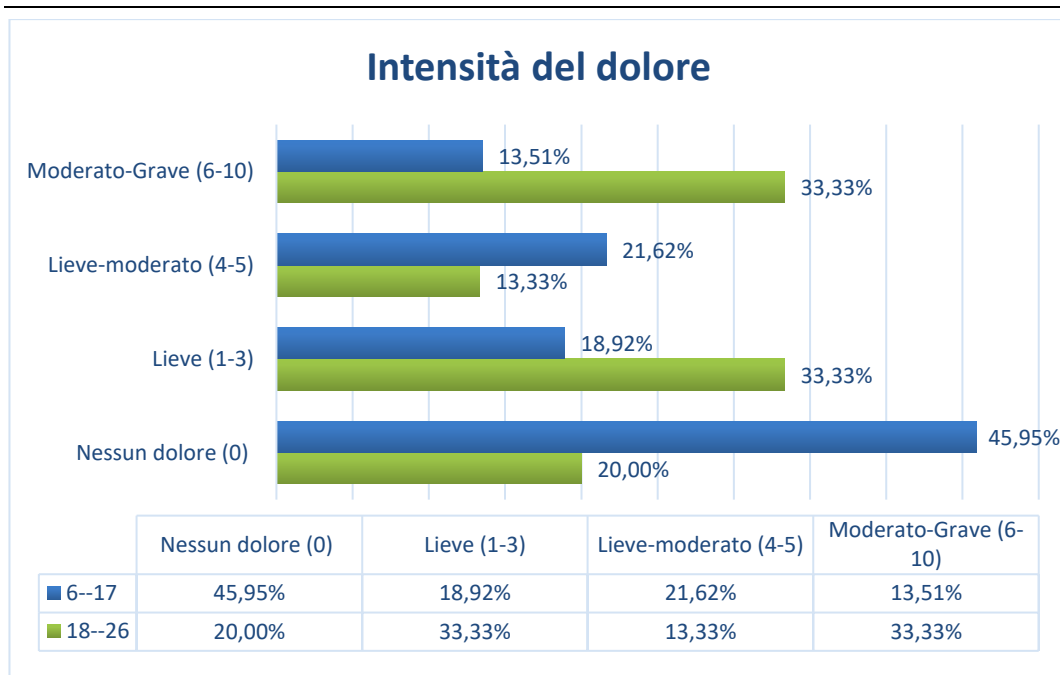


Figura 18 Risultati di intensità del dolore della popolazione in studio, distinti in 4 classi e confrontati per questionario compilato dalle due fasce di età 6-17 e 18-26

4.3 HRQOL DEI PAZIENTI DAL PUNTO DI VISTA DEI GENITORI

Hanno partecipato allo studio 61 genitori, padre o madre, di pazienti di età 5-17 anni; sono stati esclusi 6 genitori di bambini che hanno eseguito il TCSE.

In definitiva, sono stati valutati 55 genitori.

I domini indagati sono analoghi a quelli dei pazienti pediatrici. L'obiettivo è indagare la qualità di vita dei pazienti dal punto di vista dei genitori.

4.3.1 Capacità fisiche di mobilità

Dal punto di vista dei genitori, i risultati per il dominio di capacità fisiche di mobilità riportano nel 49% dei casi una mobilità nei limiti normali, mentre il 51% dei genitori ritiene che i figli abbiano una compromissione lieve delle capacità fisiche.

4.3.2 Ansia

Secondo i risultati del dominio ansia, il 71% dei genitori riporta un livello di ansia dei figli nei limiti normali, il 14% un livello lievemente peggiore di ansia rispetto alla popolazione di riferimento, il 13% un livello moderato e il 2% riporta sintomi severi di ansia.

4.3.3 Sintomi depressivi

La Figura 19 alla pagina seguente mostra una distribuzione dei risultati simile a quella del dominio dell'ansia. L'80% dei genitori ritiene che i propri figli non abbiano sintomi depressivi, il 5,5% considera i sintomi lievi, l'11% moderati e il 3,5% ritiene i sintomi depressivi del figlio severi.

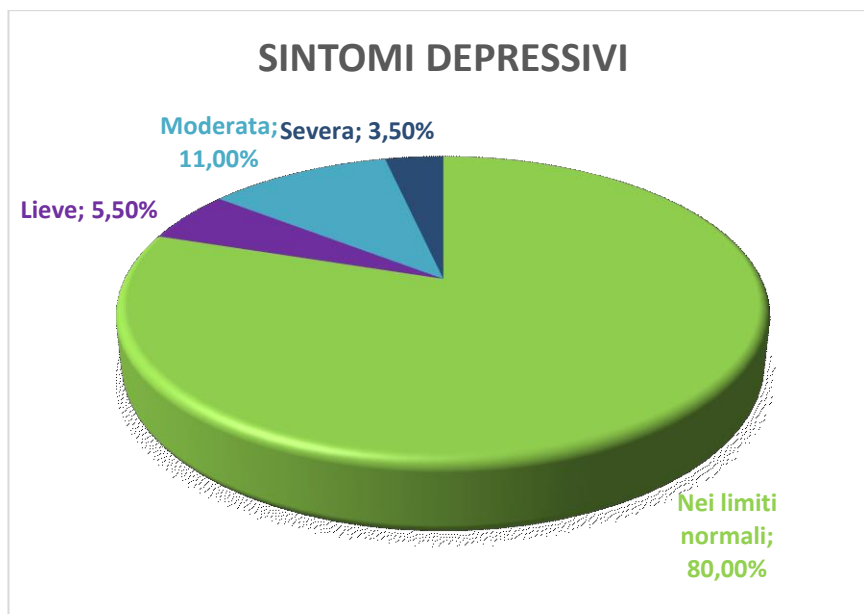


Figura 19 Risultati dei sintomi depressivi dei pazienti di età 5-17 anni dal punto di vista dei genitori

4.3.4 Fatigue

La Figura 20 mostra la compromissione della qualità di vita dei pazienti dal punto di vista dei genitori in relazione all'affaticamento.

Il 60% dei genitori ritiene l'affaticamento dei propri figli nei limiti normali, il 16% considera un grado lieve di affaticamento, il 12% un grado moderato e l'11% severo.

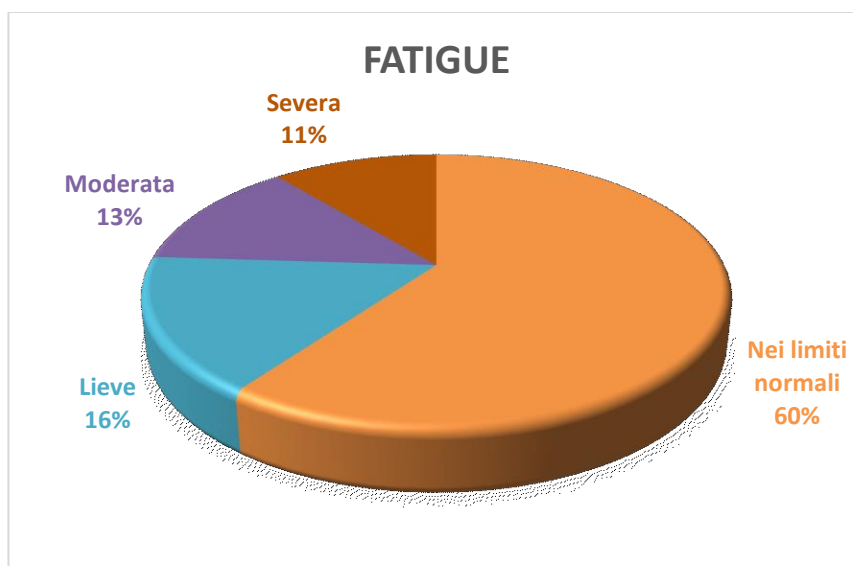


Figura 20 Risultati del dominio Fatigue dei pazienti di età 5-17 anni dal punto di vista dei genitori

4.3.5 Relazione fra pari

La Figura 21 mostra che il 33% dei genitori considera il rapporto dei figli con i coetanei eccellente e il 55% buono, mentre l'11% ritiene che abbiano un rapporto tra pari discreto e il 2% lo reputa scarso.

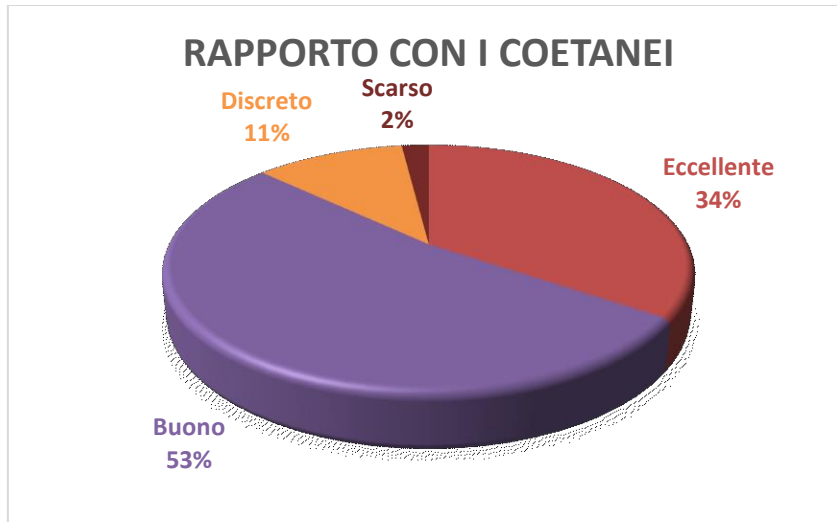


Figura 21 Risultati della relazione fra coetanei dei pazienti di età 5-17 anni dal punto di vista dei genitori

Nella Figura 22 si confrontano i risultati del dominio relazione fra pari dei pazienti di età 6-17 anni e dei genitori. Si evince che i genitori hanno una percezione del rapporto migliore ("Eccellente") rispetto ai figli.

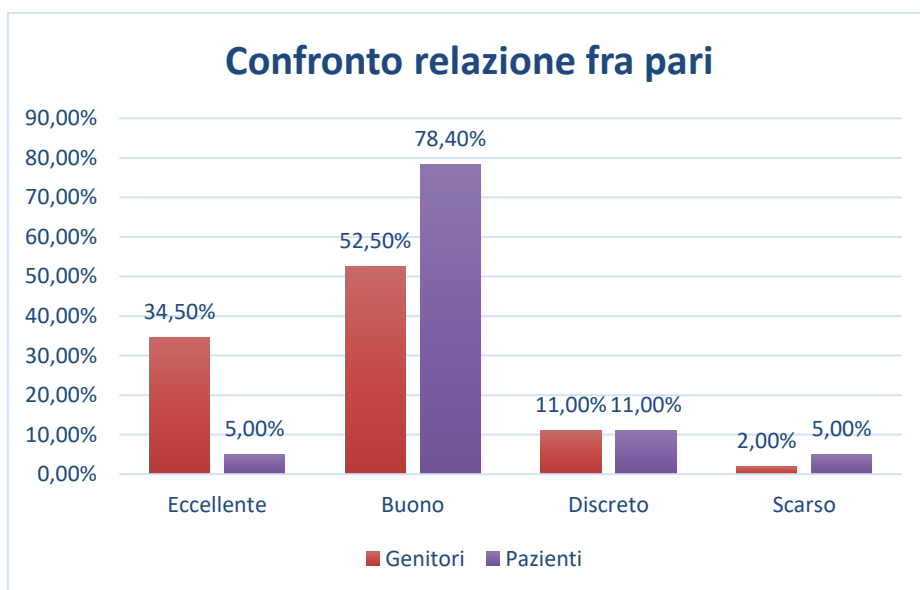


Figura 22 Confronto del dominio relazione fra pari tra pazienti della fascia di età 6-17 anni e genitori

4.3.6 Interferenza del dolore

Il 56% dei genitori considera l'interferenza del dolore dei propri figli nello svolgimento delle attività di routine nei limiti normali; il 9% ha riportato una lieve interferenza del dolore nella qualità di vita dei figli, il 20% una interferenza moderata e 15% una interferenza del dolore severa.

4.3.7 Intensità del dolore

Anche i genitori hanno indicato su una scala numerica da 0 ("Nessun dolore") a 10 ("Il peggior dolore immaginabile") il valore dell'intensità del dolore dei propri figli. È risultato un punteggio medio di 2.1 e una mediana di 0.0.

Anche in questa descrizione i risultati sono stati suddivisi in quattro classi, analoghe a quelle della popolazione pediatrica. Il 56% dei genitori ritiene che nella settimana antecedente alla compilazione del questionario i propri figli non avessero avuto alcun dolore, il 22% ha riportato una intensità lieve, circa il 7% lieve-moderata e il 15% una intensità moderato-grave (Figura 23).

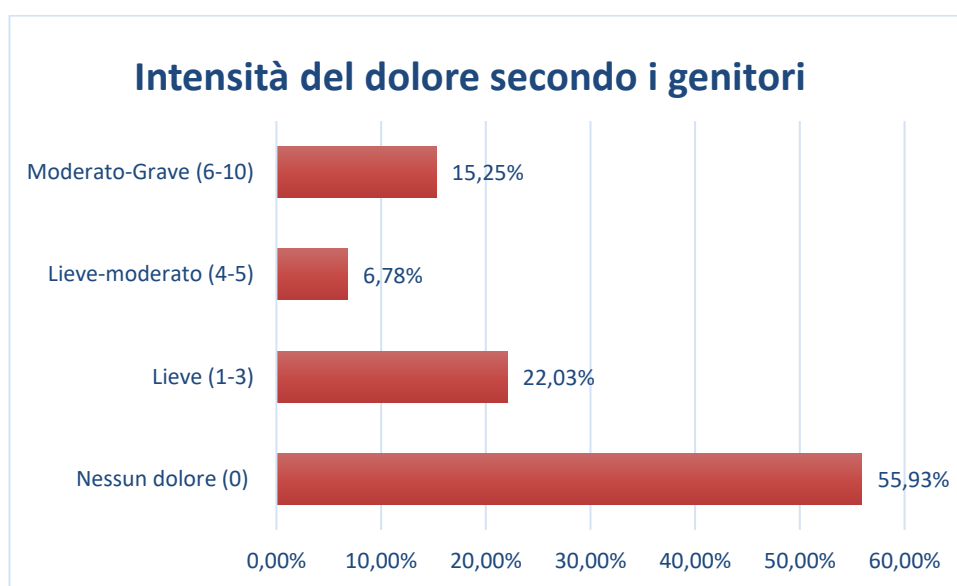


Figura 23 Risultati Intensità del dolore dei pazienti di età 5-17 anni dal punto di vista dei genitori, divisi in quattro classi di gravità.

4.4 HRQOL E RELAZIONI SOCIALI

4.4.1 Relazione familiare della popolazione

È risultato che il 74% della popolazione pediatrica ritiene il proprio rapporto con i genitori Buono, il 15% Eccellente e il 10% considera la relazione con i genitori Discreta. Nessun bambino la ritiene scadente.

4.4.2 Relazione familiare dei genitori

In questo caso quasi il 70% dei genitori considera il rapporto con i propri figli Eccellente, il 25% Buono e il 5% lo ritiene discreto. Nessun genitore ritiene sia scadente.

La Figura 24 in basso mostra un confronto tra le interpretazioni dei risultati della popolazione pediatrica e dei genitori.

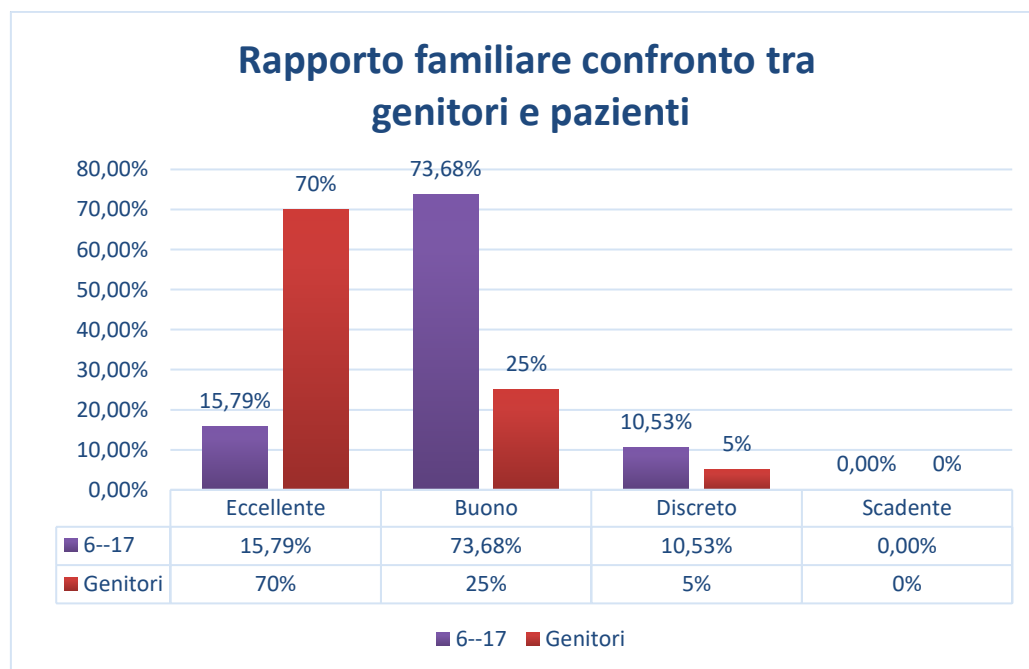


Figura 24 Risultati del rapporto familiare, confrontando i risultati dei genitori della popolazione pediatrica in studio con quelli della fascia di età 6-17

4.4.3 Supporto emotivo e strumentale della popolazione

La popolazione adulta inclusa nello studio, di età compresa tra 18 e 26 anni, ha compilato due brevi questionari: PROMIS Emotional Support e PROMIS Instrumental Support, che indagano rispettivamente il supporto emotivo ricevuto dal paziente e il supporto strumentale e pratico ricevuto dalla famiglia.

I risultati del supporto emotivo riportano che l'80% dei pazienti lo ritiene Intermedio e il 20% Basso, in un range di interpretazione che varia da Molto Alto e Molto Basso.

Per quanto riguarda il supporto strumentale, il 33% dei pazienti considera di ricevere un supporto Alto e il 67% uno intermedio.

La figura 25 in basso mostra in un istogramma il confronto dei risultati dei due tipi di supporto indagati e ricevuti dai pazienti.

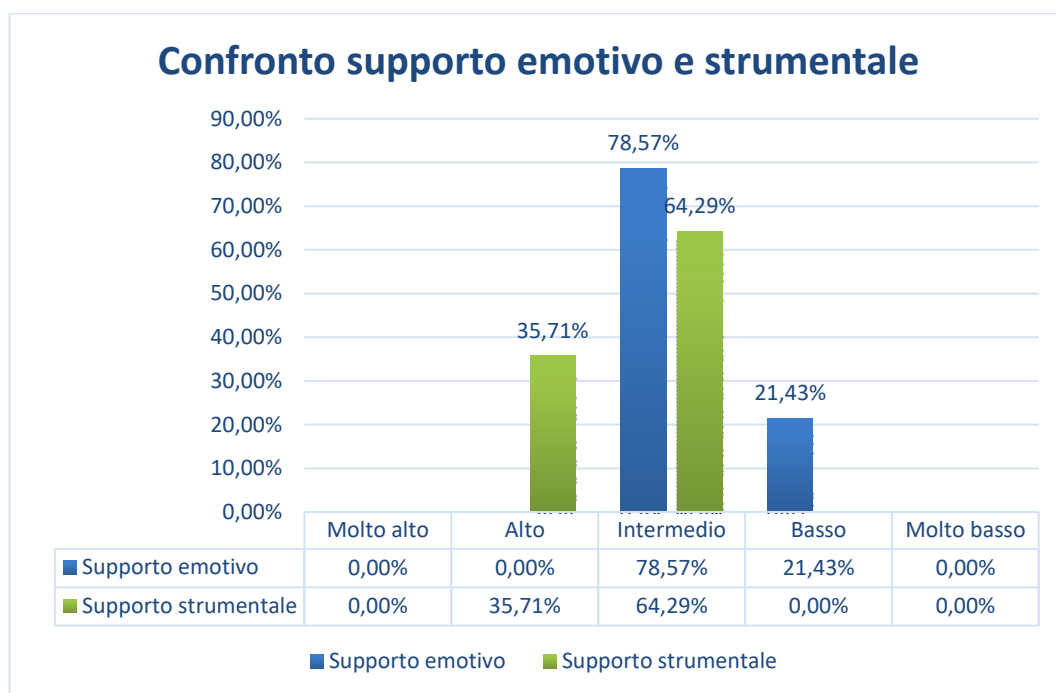


Figura 25 Risultati del Supporto ricevuto dalla popolazione della fascia di età 18-26, distinti tra Supporto Emotivo e Supporto Strumentale

4.5 HRQOL E L'IMPATTO SOCIO-ECONOMICO

In questa parte dello studio descrittivo sono riportati i risultati della compilazione del questionario socioeconomico, somministrato ai genitori per i pazienti di età compresa tra 5 e 17 anni e direttamente ai pazienti di età pari o maggiore a 18 anni.

4.5.1 Anagrafica e dati economici

Genitori. Il questionario è stato compilato da un solo genitore per ogni paziente, in particolare da 29 mamme (53%) e da 26 papà (47%). La tabella VIII riporta in media quanti anni hanno vissuto in Italia i genitori coinvolti nello studio. Se si considera anche il genere del genitore, si riscontra che le madri vivono in Italia in media da 15,1 anni, mentre i padri da circa 19,5 anni.

Anni trascorsi in Italia		
Totale	Per genere	
17,3 anni	M = 15,1 anni	P = 19,5 anni

Tabella VIII Tabella con caratteristiche anagrafiche dei genitori.

È stato chiesto loro da quante persone è composto il nucleo familiare e si è riscontrata una media di 4,9 persone e una mediana di 5.0, includendo figli e genitori.

Il numero di lavoratori che vivono nella stessa casa, per ciascun paziente pediatrico, ha una media di 1.4 e una mediana di 1.0. In particolare, è risultato che nel 5% dei casi non lavora nessun membro della famiglia, nel 55% lavora un solo genitore, nel 36% lavorano 2 persone per nucleo familiare e nel 4% dei casi 3 persone. In riferimento all'ambito lavorativo, sono stati anche studiati la professione attuale e il livello di istruzione di chi compilava il questionario, riportati nella Tabella IX sia in totale che per genere.

Genitore			
	M (N = 29)	P (N = 26)	Total (N = 55)
Professione			
Dipendente	5 (17.2%)	2 (7.7%)	7 (12.7%)
Disoccupato	19 (65.6%)	1 (3.9%)	20 (36.4%)
Imprenditore	0 (0.0%)	2 (7.7%)	2 (3.6%)
Operaio	5 (17.2%)	20 (77.0%)	25 (45.5%)
Altro	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (1.8%)
Istruzione			
Nessuna	1 (3.5%)	2 (7.7%)	3 (5.5%)
< 11 anni	4 (13.8%)	1 (3.9%)	5 (9.1%)
11-13 anni	5 (17.2%)	8 (30.8%)	13 (23.6%)
14-19 anni	18 (62.1%)	11 (42.3%)	29 (52.7%)
> 20 anni	1 (3.4%)	4 (15.4%)	5 (9.1%)

Tabella IX Risultati dei parametri demografici "Professione" e "Istruzione" suddivisi per genere e in totale dei genitori.

In totale, il 36% dei genitori è disoccupati (36%), mentre la restante parte ha una occupazione: il 45% lavora come operaio, il 13% come dipendente e il 5% lavora in autonomia ("Imprenditore" e "Altro").

Per quanto riguarda l'istruzione è stata considerata la frequentazione di scuole sia in Italia che fuori dalla nazione. Il 5% dei genitori non ha frequentato nessuna scuola, 24% fino all'età di circa 13 anni, il 53% ha completato gli studi scolastici fino ai 19 anni e il 9% dei genitori ha un diploma di laurea oppure ha seguito corsi di formazione specifica oltre i 20 anni di età.

Si può osservare nella figura 26 alla pagina seguente un confronto della professione tra i generi maschile e femminile. Il 66% delle madri è in disoccupazione, il 17% lavora come dipendente e il 17% come operaia. Nessuna lavora in autonomia. Per quanto riguarda la figura genitoriale maschile, il 77% lavora come operaio, mentre solo 1 padre al momento è disoccupato.

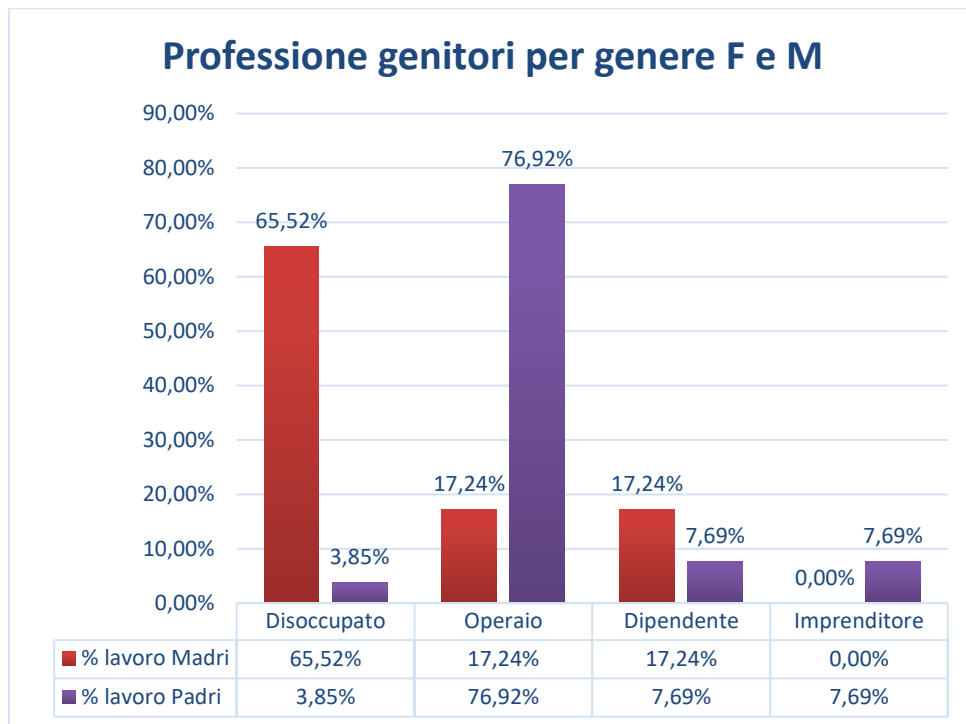


Figura 26 Risultati Professione attuale dei genitori, confrontati per il genere dei genitori

È stato osservato anche il tipo di abitazione delle famiglie ed è risultato che il 71% dei bambini vive in case in affitto, il 24% in una casa di proprietà dei genitori, 4% in una casa comunale e un solo bambino vive attualmente in un centro di accoglienza.

Giovani adulti.

Il questionario SES per i giovani adulti di età pari o maggiore a 18 anni è stato compilato direttamente dai pazienti, di età media 21,1 anni. Il numero dei membri del nucleo familiare è pari a 4,4, mentre il numero medio di lavoratori in famiglia è di 2. Tutti i pazienti intervistati vivono a casa con la propria famiglia, il 65% dei casi in una casa in affitto, il 21% in una casa di proprietà e il restante 14% in una casa comunale.

Il 36% dei giovani adulti sono studenti, il 29% sono disoccupati e il restante 38% ha una occupazione come operaio o dipendente. Il numero dei disoccupati è quasi in linea con il tasso di disoccupazione giovanile nazionale del 23%, secondo i recenti dati Istat.

La Figura 27 sottostante mostra un confronto tra il numero di lavoratori all'interno del nucleo familiare di ciascun paziente secondo quanto dichiarato dai genitori per i pazienti pediatrici e dai pazienti adulti per sé stessi.

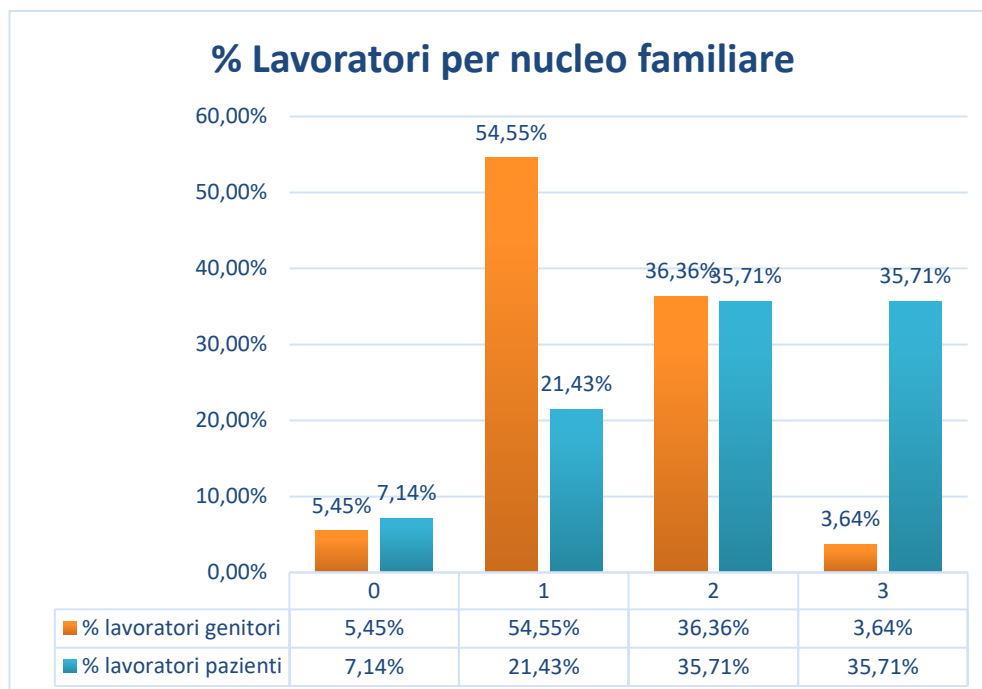


Figura 27 Risultati del numero di lavoratori dal questionario SES, in arancione nel nucleo familiare dei pazienti di 5-17 anni e in azzurro nel nucleo dei pazienti di 18-26 anni

I pazienti di tutte le fasce di età sono stati suddivisi in due classi in base al numero dei lavoratori:

- Classe 1 per 0 o 1 lavoratore: 52% dei pazienti
- Classe 2 per 2 o 3 lavoratori: 48% dei pazienti

4.5.3 Ambito sociale

Genitori. Secondo quanto dichiarato dai genitori:

- circa il 53% dei bambini attualmente può beneficiare della Legge 104, contro un 47% che non ha i requisiti oppure non ha ancora fatto richiesta;
- 10 bambini (meno del 20% della popolazione in studio) usufruiscono di un sostegno scolastico, ovvero una insegnante di sostegno;
- Tra gli altri sostegni, il 15% dei bambini frequenta un doposcuola e il 5% è seguito da un educatore.

-
- Alla domanda del possibile ausilio per affrontare la crescita del bambino e migliorarne la qualità di vita, il 32% dei genitori ha scelto un sostegno economico, il 29% un educatore e il 13% uno psicologo. Solo il 24% non riteneva di aver bisogno di ulteriori supporti per gestire la malattia dei propri figli. Altresì, 5 genitori hanno espresso il desiderio di scegliere tutti e tre gli ausili proposti, per migliorare quanto più possibile la crescita del/della proprio/a figlio/a.

Giovani adulti. I risultati delle risposte dei giovani adulti prevedono:

- Il 46% dei pazienti adulti usufruisce dei benefici della Legge 104, mentre il restante 54% non ha i requisiti oppure non ha ancora fatto domanda.
- Il 38% ha avuto durante gli anni scolastici un insegnante di sostegno.
- Alla domanda sui possibili ausili, il 36% dei pazienti ha scelto un tutor che possa aiutarli nell'inserimento lavorativo o nel percorso universitario, il 29% ha scelto uno psicologo e il 21% un sostegno economico. Analogamente a quanto accaduto per i genitori, anche 5 pazienti di età 18-26 anni hanno espresso il desiderio di scegliere tutti i tre ausili.

La figura 28 alla pagina seguente mostra la totalità delle risposte (sia dei genitori che dei pazienti adulti) ai possibili ausili e all'interno di ogni colonna è riportata la percentuale delle scelte per le due categorie intervistate.

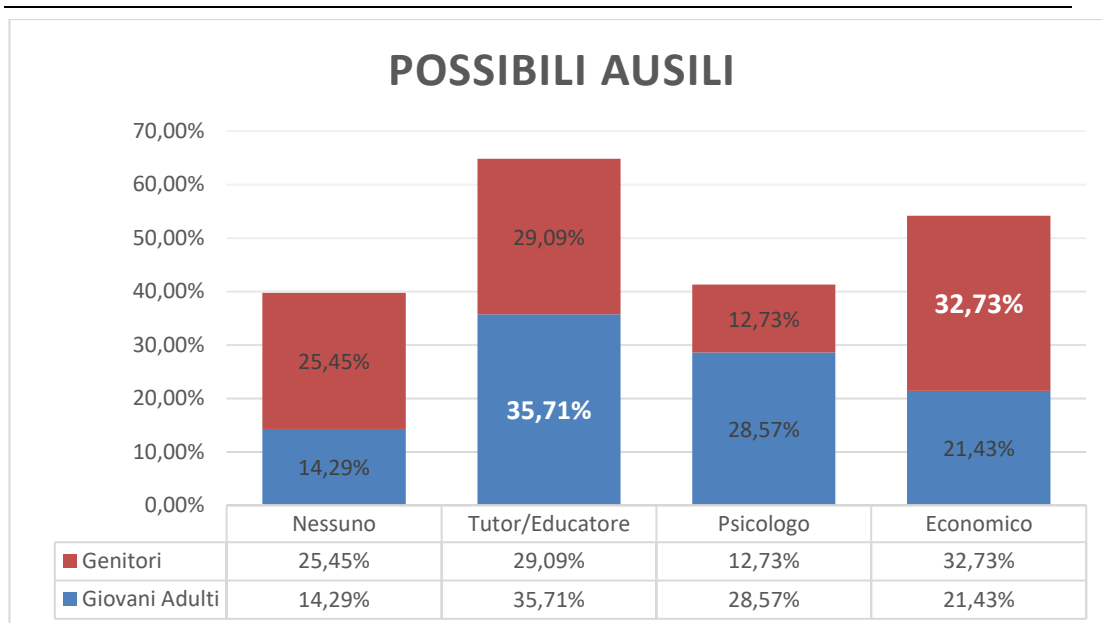


Figura 28 Risultati dei possibili ausili totali e confrontati in base a chi ha compilato il questionario.

4.6. LE VARIABILI CLINICO-EMATOLOGICHE

Variabili ematologiche

Le variabili ematologiche considerate nello studio sono state l'Hb media dell'ultimo anno e le varianti emoglobiniche, HbA1, HbF e HbS medie dell'ultimo anno. La Tabella X sottostante mostra i valori ematologici medi annuali di tutta la popolazione coinvolta.

	Valore medio annuale
Hb (Range)	9,5 g/dL (7,7 – 10,0)
HbA1 (Range)	35,80% (8 – 77)
HbF (Range)	11,96% (0,3 – 35,4)
HbS (Range)	67,40% (23,8 – 94,8)

Tabella X Valori medi annuali della popolazione in studio

Eventi clinici

La tabella successiva mostra gli eventi clinici considerati in base a quanti pazienti hanno presentato l'evento, il numero totale di evento e la media per tutti i pazienti che hanno partecipato allo studio.

	N° pazienti con evento	N° totale evento	Media evento
N° di ricoveri	28	154	3,8
N° di accessi al PS	29	76	1,4
N° di ACS	9	11	0,2
N° di VOC	27	139	2,6
N° di episodi febbrili	16	30	0,6

Tabella XI Eventi clinici della popolazione in studio, con numero dei pazienti, numero totale dell'evento e media dell'evento

4.7 HRQOL DELLA POPOLAZIONE CHE HA ESEGUITO TCSE

I pazienti coinvolti nello studio che hanno eseguito TCSE presso l'Azienda Ospedaliera di Padova sono 6, di cui cinque pazienti di età compresa tra 6-17 anni e un paziente di età 18-26 anni.

La Tabella XII sottostante riporta dati relativi ai pazienti sottoposti a TCSE, in particolare l'anno in cui hanno eseguito il TCSE, l'età in cui hanno ricevuto TCSE e i motivi per cui è stato eseguito.

Sesso	Anno	Età	Causa di TCSE
F	Aprile 2015	16 anni	Vasculopatia cerebrale Epatite autoimmune
F	Settembre 2015	4 anni	Vasculopatia cerebrale (Rigetto TCSE)
	Novembre 2018	7 anni	Anemia Vasculopatia cerebrale
M	Giugno 2018	4 anni	ACS e VOC ricorrenti
F	Maggio 2020	7 anni	Vasculopatia cerebrale
M	Gennaio 2021	5 anni	-
M	Febbraio 2022	12 anni	-

Tabella XII Descrizione pazienti che hanno eseguito TCSE; anno ed età in cui è stato eseguito e causa dell'esecuzione.

Mobilità. L'83% dei pazienti con TCSE non presenta compromissione della mobilità. Soltanto 1 paziente, che ha eseguito il TCSE nell'ultimo anno, ritiene di avere una compromissione moderata.

Ansia e sintomi depressivi. Il 67% dei pazienti con TCSE ritiene di avere livelli di ansia e di sintomi depressivi lieve-moderata e solo il 33% normale.

Fatigue. Quasi il 70% dei pazienti non lamentano affaticamento, mentre il 30% (2 pazienti) ritengono di avere un affaticamento moderato.

Attività sociali. Tutti i pazienti reputano la propria partecipazione ad attività sociali e relazione con i coetanei buona; soltanto un paziente con TCSE la ritiene scarsa.

Interferenza del dolore. 4 pazienti hanno una interferenza nei limiti normali, mentre 2 pazienti (di cui uno ha eseguito TCSE nell'ultimo anno) ritiene di avere una interferenza del dolore moderata.

Intensità del dolore. Il 50% dei pazienti non ha avuto alcun dolore nella settimana precedente la compilazione del questionario, mentre la restante parte ha percepito un dolore lieve-moderato.

4.8 CONFRONTO E CORRELAZIONE TRA HRQOL E VARIABILI DEMOGRAFICHE E DI MALATTIA

4.8.1 Confronto T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, disturbi del sonno, interferenza e intensità del dolore tra i sessi

La Tabella XIII alla pagina seguente riporta la media e la mediana dei T-score dei domini della mobilità, dell'ansia, dei i sintomi depressivi, della fatigue, della relazione sociale e dell'interferenza del dolore divisi in base al sesso.

Le donne riportano una aumentata compromissione delle capacità fisiche di mobilità, una aumentata percezione di ansia e di sintomi depressivi, un maggiore affaticamento e una minore partecipazione ad attività sociali rispetto alla controparte maschile, con una differenza statisticamente significativa nei cinque domini. Analogamente, anche nei domini dell'interferenza del dolore e dei disturbi del sonno i punteggi delle pazienti sono lievemente aumentati rispetto ai maschi, ma non sono statisticamente significativi.

Secondo la scala di interpretazione dei T-score, prendendo in considerazione il valore medio dei T-score, i maschi riportano livelli normali in tutti i domini.

Il dominio di intensità del dolore non ha differenze statisticamente significative tra i due sessi.

Sesso			
	<i>F</i> (<i>N</i> = 24)	<i>M</i> (<i>N</i> = 29)	<i>P Value</i>
Mobilità			
Mean (SD)	46.9 (8.5)	53.4 (8.5)	
Median (Range)	46.4 (27.2 – 58.5)	58.5 (26.4 – 60.1)	0.0017+
Anxiety			
Mean (SD)	53.6 (9.1)	47.4 (8.9)	
Median (Range)	54.3 (33.5 – 71.0)	45.8 (33.5 – 66.0)	0.0132+
Sintomi depressivi			
Mean (SD)	54.5 (10.1)	47.8 (9.5)	
Median (Range)	54.5 (35.2 – 70.6)	47.2 (35.2 – 71.5)	0.0125+
Fatigue			
Mean (SD)	51.3 (12.7)	46.1 (10.0)	
Median (Range)	52.5 (31.1 – 80.3)	44.4 (31.1 – 65.0)	0.0824
Attività sociale			
Mean (SD)	47.6 (10.3)	53.0 (7.4)	
Median (Range)	48.3 (25.2 – 65.4)	54.1 (36.9 – 65.4)	0.0474+
Interferenza del dolore			
Mean (SD)	50.3 (11.3)	45.1 (10.5)	
Median (Range)	53.2 (34.0 – 66.5)	43.5 (34.0 – 76.5)	0.0736+
Disturbi del sonno			
Mean (SD)	53.9 (6.2)	49.0 (11.3)	
Median (Range)	56.2 (44.0 – 60.4)	47.8 (30.5 – 67.3)	0.2974+
Intensità del dolore			
Mean (SD)	3.0 (2.7)	2.2 (2.7)	
Median (Range)	4.0 (0.0 – 7.0)	1.0 (0.0 – 9.0)	0.2689+

Tabella XIII Media e mediana dei T-score dei domini della mobilità, dell'ansia, dei sintomi depressivi, della fatigue, dell'attività sociale, dell'interferenza del dolore e dei disturbi del sonno divisi in base al sesso. (+) test di Mann-Whitney

4.6.2 Confronto T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, interferenza e intensità del dolore tra le due classi di età

La tabella XIV alla pagina seguente riporta la media e la mediana dei T-score dei domini di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue e interferenza del dolore divisi in base alle due classi di età: 6-13 anni e 14-26 anni.

Si sono riscontrate differenze statisticamente significative nei domini dei sintomi depressivi, della fatigue, dell'interferenza e dell'intensità del dolore. In particolare, nella classe di età 14-26 anni si osserva la presenza di maggiore interferenza del dolore nella vita dei pazienti e maggiori sintomi depressivi e affaticamento, rispetto alla classe di età 6-13 anni. L'intensità del dolore nei pazienti di età 14-26 ha una media di 3.7 rispetto alla media 1.4 dei pazienti di età 6-13.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per i domini di mobilità, ansia (nonostante vi sia una compromissione lievemente maggiore nella classe 14-26 anni) e della partecipazione ad attività sociali.

Classi di età			
	6--13	14--26	P Value
	(N = 26)	(N = 27)	
Mobilità			
Mean (SD)	51.8 (7.8)	49.1 (10.0)	
Median (Range)		48.7 (26.4 – 60.1)	0.7950+
Ansia			
Mean (SD)	47.9 (9.8)	52.5 (8.7)	
Median (Range)	46.6 (33.5 – 66.0)	52.2 (37.1 – 71.0)	0.1030+
Sintomi depressivi			
Mean (SD)	47.7 (10.0)	53.8 (9.6)	
Median (Range)	46.0 (35.2 – 71.5)	51.4 (38.2 – 70.6)	0.0273+
Fatigue			
Mean (SD)	44.6 (9.5)	52.1 (12.2)	
Median (Range)	44.2 (31.1 – 61.4)	53.1 (31.1 – 80.3)	0.0298+
Attività sociali			
Mean (SD)	51.7 (7.5)	49.3 (10.6)	
Median (Range)	50.4 (34.7 – 64.4)	47.9 (25.2 – 65.4)	0.3893
Interferenza del dolore			
Mean (SD)	41.5 (9.6)	53.0 (9.4)	
Median (Range)	34.0 (34.0 – 62.4)	53.1 (34.0 – 76.5)	0.0001+
Intensità del dolore			
Mean (SD)	1.4 (2.1)	3.7 (2.9)	
Median (Range)	0.0 (0.0 – 7.0)	4.0 (0.0 – 9.0)	0.0039+

Tabella XIV Media e mediana dei T-score dei domini della mobilità, dell'ansia, dei sintomi depressivi, della fatigue e dell'interferenza del dolore divisi in base alle classi di età 6-13 anni e 14-26 anni. (+) Test di Mann-Whitney

4.6.3 Confronto T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, interferenza e intensità del dolore tra genitori e figli

La tabella XV sottostante riporta la media e la mediana dei T-score dei domini di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, attività sociali e interferenza del dolore divisi tra genitori e figli. Considerando il coefficiente di concordanza, si può affermare che la concordanza tra i pazienti e i genitori è in tutti i domini bassa; in particolare per il dominio dell'ansia è scarsa e per il dominio dell'interferenza del dolore è negativa.

L'intensità del dolore ha una media di 2,4 nei pazienti e di 2,0 nei genitori, con una mediana di 2,0 e range di 0,0-7,0 nei pazienti e di 0,0 e range 0,0-10,0 nei genitori.

	<i>Pazienti (N = 35)</i>	<i>Genitori (N = 35)</i>	<i>Coefficiente di Concordanza Correlazione (IC95%)</i>
Mobilità			
Mean (SD)	49.2 (8.5)	49.5 (8.2)	0.3528 (0.0278; 0.6103)
Median (Range)	48.3 (27.2 – 58.5)	56.5 (34.2 – 56.5)	
Ansia			
Mean (SD)	49.5 (9.8)	47.0 (9.0)	0.1656 (-0.16; 0.4586)
Median (Range)	48.8 (33.5 – 71.0)	46.1 (34.6 – 70.8)	
Sintomi depressivi			
Mean (SD)	50.3 (10.4)	43.9 (9.2)	0.3113 (0.0416; 0.5388)
Median (Range)	49.3 (35.2 – 71.5)	42.6 (36.2 – 67.6)	
Fatigue			
Mean (SD)	47.5 (11.8)	48.6 (11.3)	0.3844 (0.0658; 0.6319)
Median (Range)	48.6 (31.1 – 80.3)	47.4 (34.5 – 75.1)	
Attività sociali			
Mean (SD)	49.0 (9.3)	52.3 (10.0)	0.2993 (-0.013; 0.5585)
Median (Range)	49.7 (25.2 – 64.4)	53.1 (24.4 – 62.6)	
Interferenza del dolore			
Mean (SD)	46.0 (11.0)	49.0 (13.8)	-0.074 (-0.377; 0.2431)
Median (Range)	45.2 (34.0 – 66.5)	43.4 (37.8 – 77.6)	
Intensità del dolore			
Mean (SD)	2.4 (2.6)	2.0 (2.9)	0.1051 (-0.23; 0.4178)
Median (Range)	2.0 (0.0 – 7.0)	0.0 (0.0 – 10.0)	

Tabella XV Confronto dei domini di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, attività sociale, interferenza e intensità del dolore tra pazienti e genitori. Concordanza di correlazione.

Nella Figura 29 sottostante si può osservare la discordanza dei genitori e dei figli per ciascun dominio. I genitori hanno una percezione migliore dell'ansia, dei sintomi depressivi e della fatigue (linea blu) rispetto ai figli (linea arancione) e peggiore nei domini della partecipazione alle attività sociali e dell'interferenza del dolore.

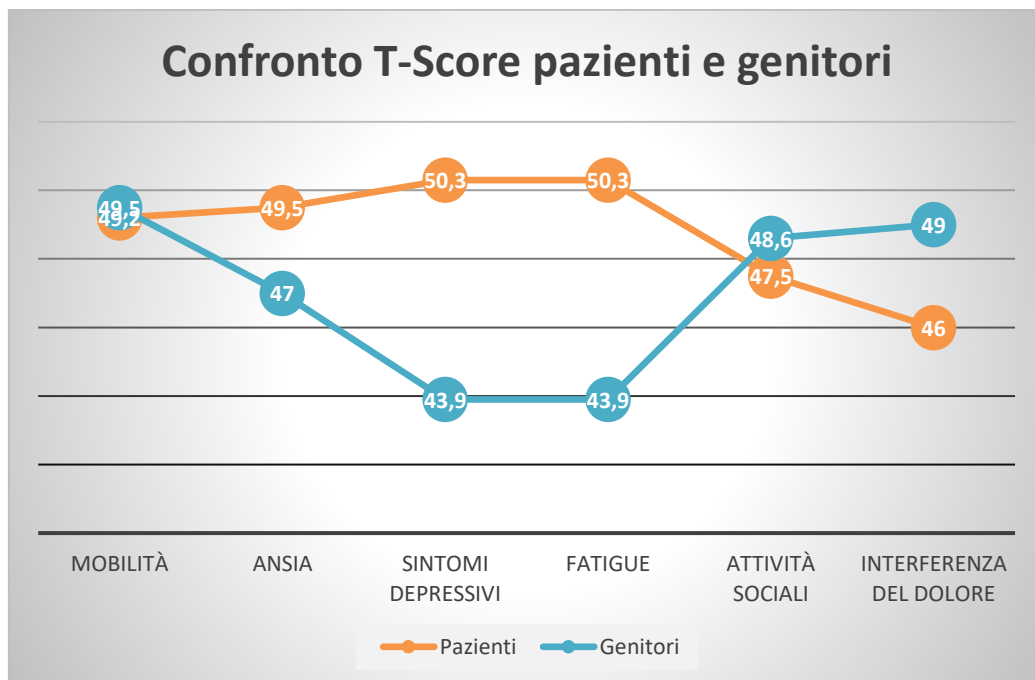


Figura 29 Confronto T-Score di tutti i domini fra genitori e pazienti di età 6-17

4.6.5 Correlazione T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, disturbi del sonno, interferenza e intensità del dolore con valore medio annuale di Hb e delle altre varianti HbA1, HbS, HbF

Le analisi statistiche dimostrano l'assenza di una correlazione significativa tra i domini di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, disturbi del sonno, interferenza e intensità del dolore con il valore medio annuale di Hb e delle varianti emoglobiniche HbA1, HbS e HbF.

4.6.6 Correlazione T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, interferenza del dolore, disturbi del sonno e intensità del dolore con eventi clinici

La Tabella XVI alla pagina seguente analizza la correlazione dei domini con alcuni eventi clinici, ovvero con il numero di ricoveri ospedalieri, il numero di accessi al Pronto Soccorso (PS) correlati alla SCD, il numero di Acute Chest Syndrome (ACS), il numero di crisi dolorose (VOC) e il numero degli episodi febbrili degli ultimi tre anni (1° ottobre 2019-1° ottobre 2022). Non essendo stata trovata alcuna correlazione statisticamente significativa con il numero di accessi al PS e di episodi febbrili, questi eventi sono stati eliminati dalla tabella (il p-value (+) associato al coefficiente di correlazione di Spearman non è mai $< 0,05$).

Si può osservare una correlazione statisticamente significativa:

- a) dei sintomi depressivi con il numero di ACS;
- b) dell'intensità del dolore con il numero di VOC;
- c) dei disturbi del sonno e il numero di ricoveri ospedalieri degli ultimi 3 anni.

È stata osservata anche una maggiore compromissione della mobilità all'aumentare del numero di VOC.

* Spearman Correlation Coefficients			
+ Prob > r under H0: Rho=0			
	# RICOVERO	# ACS	# VOC
Mobilità	-0.16014 * 0.2568 +	-0.19049 * 0.1762 +	-0.26586 * 0.0568 +
Ansia	0.07601 * 0.5923 +	0.10917 * 0.4411 +	0.02215 * 0.8761 +
Sintomi depressivi	0.10341 * 0.4657 +	0.29419 * 0.0343 +	0.10441 * 0.4613 +
Fatigue	0.11126 * 0.4323 +	0.21467 * 0.1265 +	0.16597 * 0.2396 +
Attività sociali	-0.10257 * 0.4693 +	-0.18522 * 0.1887 +	-0.23715 * 0.0905 +
Interferenza dolore	0.13379 * 0.3444 +	0.11561 * 0.4144 +	0.18345 * 0.1930 +
Disturbi del sonno	0.70343 * 0.0034 +	0.43806 * 0.1024 +	0.44439 * 0.0970 +
Intensità del dolore	0.23951 * 0.0905 +	0.01333 * 0.9260 +	0.30115 * 0.0318 +

Tabella XVI Valori del coefficiente di correlazione di Spearman () e P Value (+) tra i domini di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, attività sociali, interferenza del dolore, intensità del dolore e disturbi del sonno. (#) indica numero.*

Nella Figura 30 nella pagina seguente è possibile osservare una correlazione tra i disturbi del sonno e il numero di ricoveri ospedalieri degli ultimi 3 anni, con un coefficiente di correlazione di Spearman di 0,70343.

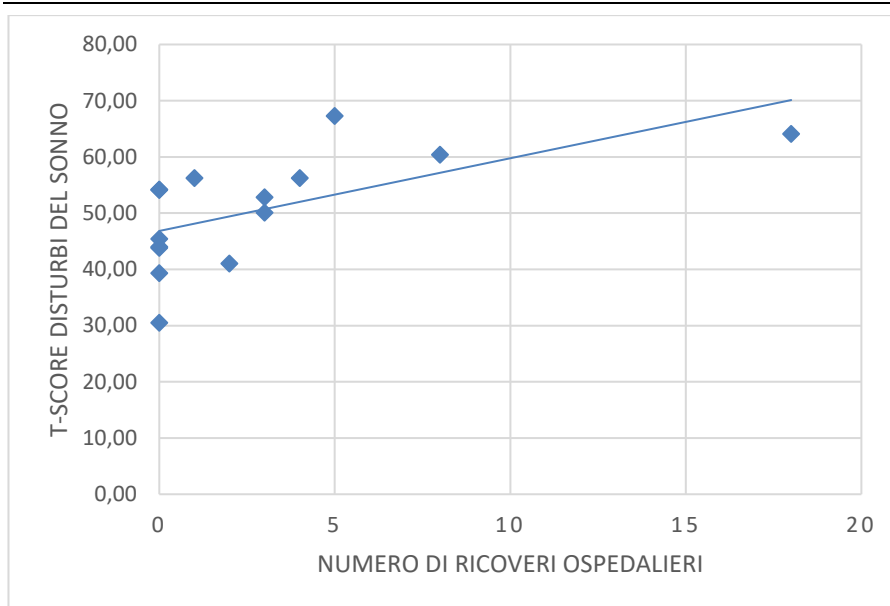


Figura 30 Grafico a dispersione; correlazione lineare tra i disturbi del sonno e il numero di ricoveri ospedalieri dei pazienti; coefficiente = 0.70343 e p-value = 0.0034.

4.6.7 Confronto T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, interferenza del dolore, intensità del dolore tra chi assume terapia di fondo e chi non la assume

È risultata un'unica differenza statisticamente significativa, seppur lieve, per il dominio di intensità del dolore, mediamente più basso tra coloro che non assumono terapia di fondo. Pur non essendoci altre differenze statisticamente significative, si può dedurre dai dati che i pazienti che non assumono la terapia tendono a performare peggio, soprattutto per i domini di ansia, sintomi depressivi e fatigue.

La partecipazione alle attività sociali e la relazione con i coetanei è tendenzialmente migliore nei pazienti che assumono la terapia rispetto a chi non la assume.

4.6.8 Confronto T-score tra Emotional Support e Instrumental Support nei giovani adulti

Il confronto del T-score del supporto emotivo e del supporto strumentale nei giovani adulti non è risultato statisticamente significativo.

Tuttavia, è presente una differente percezione dei pazienti dei due supporti, medio-alta per il supporto strumentale e medio-bassa per quello emotivo.

4.6.9 Confronto T-score Relazione Familiare tra pazienti e genitori

La correlazione di concordanza tra i T-score del dominio Relazione familiare tra i pazienti e i genitori è risultato bassa, analogamente alle altre correlazioni tra le due categorie. I pazienti della fascia di età 6-17 anni considerano la qualità del rapporto con i propri genitori peggiore rispetto ai genitori stessi.

	Paziente (N = 22)	Genitore (N = 22)	Coefficiente di Concordanza Correlazione (IC95%)
Relazione Familiare			
Mean (SD)	52.7 (8.2)	57.7 (9.4)	0.4656
Median (Range)	50.9 (35.2 – 63.9)	63.1 (35.1 – 63.1)	(0.1271; 0.707)

Tabella XVII Risultati della Correlazione di concordanza del dominio Relazione Familiare tra pazienti e genitori.

4.6.10 Correlazione eventi clinici con due classi dello

Status socioeconomico

È stato considerato lo status socioeconomico di ciascun paziente, compilato dai genitori per i bambini di età 6-17 anni e dai pazienti stessi di età 18-26.

La correlazione degli eventi clinici con le due classi individuate dello Status socioeconomico (Classe 1 = 0-1 lavoratori; Classe 2 = 2-3 lavoratori) non è risultata statisticamente significativa. Osservando i dati, però, è possibile riscontrare un decorso peggiore nei pazienti della classe 1.

Le Figure 31 e 32 alla pagina seguente mostrano il confronto delle variabili tra le due classi. Il numero dei ricoveri ospedalieri ha una media di 4,4 nella classe 1 e di 1,6 nella classe 2; analogamente il numero di crisi dolorose ha una media di 3,9 nella classe 1 negli ultimi tre anni contro 1,7 della classe 2. Anche l'andamento di Hb cambia nelle due classi, con una media di 9,1 g/dl nella classe 1 e di 9,7 g/dl nella classe 2.

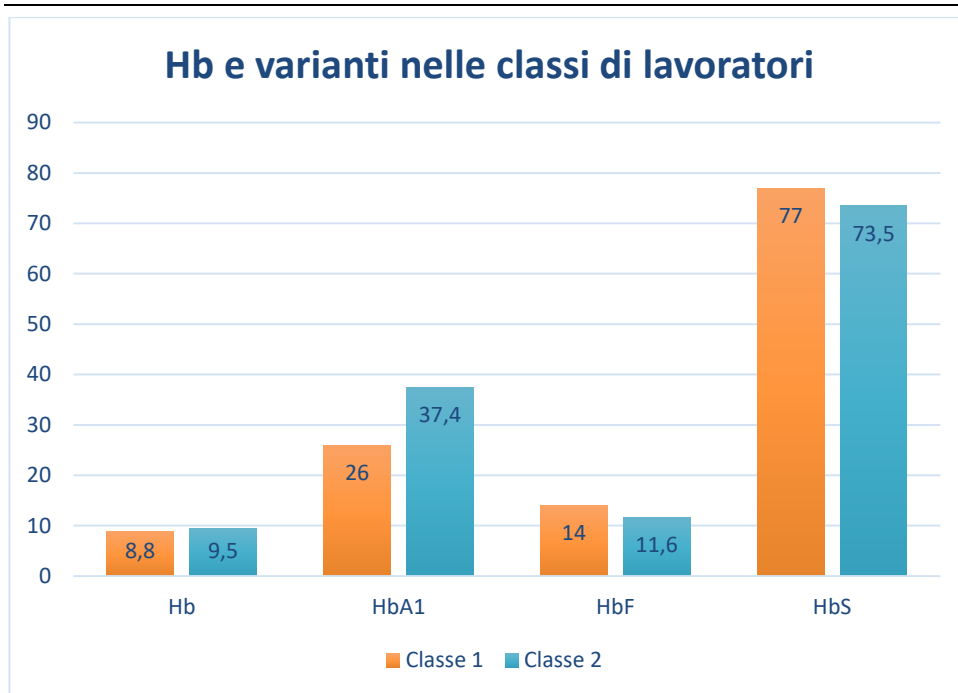


Figura 31 Confronto dei valori medi di Hb e delle varianti di HbA1, HbF e HbS tra le due classi di lavoratori

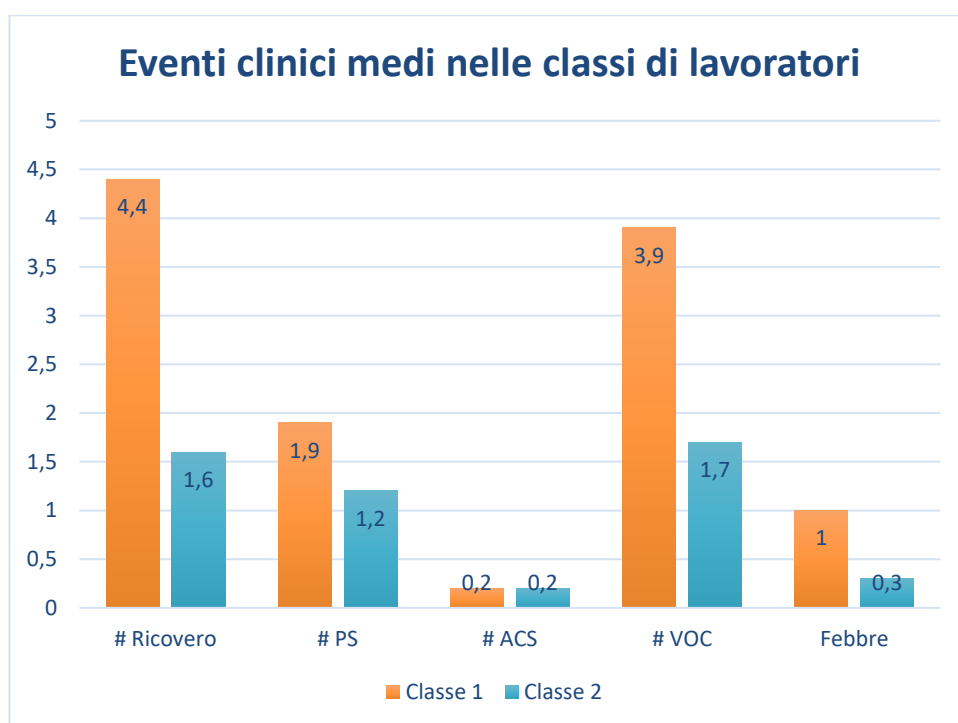


Figura 32 Confronto del numero degli eventi clinici tra le due classi di lavoratori

4.6.4 Confronto preliminare tra T-score di mobilità, ansia, sintomi depressivi, fatigue, disturbi del sonno, interferenza e intensità del dolore tra chi ha ricevuto TCSE e chi no

Dal confronto preliminare dei T-score dei domini della mobilità, dell'ansia, dei sintomi depressivi, della fatigue e dell'interferenza del dolore tra chi ha ricevuto TCSE e chi non lo ha ricevuto non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa.

Nella Figura 33 si evince, però, la presenza di una differenza, seppur non significativa. In particolare, i pazienti che hanno eseguito TMO (in arancione) hanno dei T-Score medi della partecipazione ad attività sociali e lievemente in quello dell'ansia; presentano, al contrario, una minore compromissione delle capacità fisiche, un minor grado di affaticamento e una minore interferenza del dolore rispetto a chi non ha eseguito TMO.

I due gruppi si differenziano anche nella valutazione dell'intensità del dolore, in cui i pazienti che hanno eseguito TMO hanno un valore medio di 1.8 e una mediana di 1.5, mentre i pazienti che non hanno eseguito TMO riportano un valore medio di 2.6 e una mediana di 2.0.

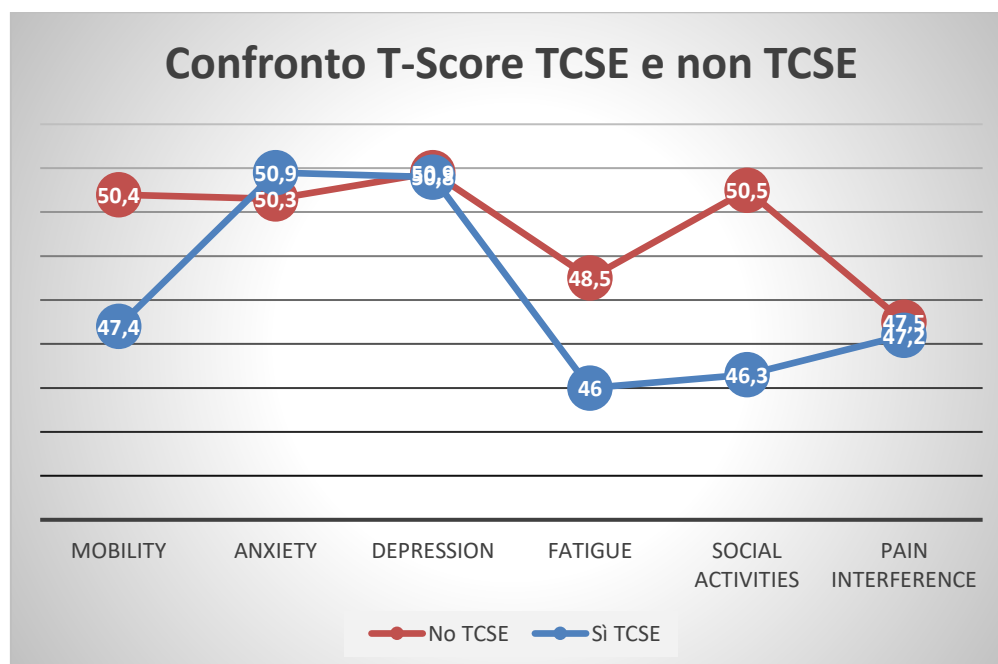


Figura 33 Confronto tra i T-Score dei pazienti che hanno eseguito TMO e quelli che non hanno eseguito TMO.

4.7 STUDIO LONGITUDINALE

È stato possibile includere 27 pazienti che presentavano valutazioni della HRQOL al tempo 1 e al tempo 0; erano tutti compresi nella fascia di età 6-26. Sono state confrontate le medie e le mediane dei T-score dei pazienti per ciascun dominio considerato.

Non sono state osservate differenze della HRQOL dopo 1 anno, ad eccezione di quelle nel dominio della mobilità nei due tempi. La compromissione delle capacità fisiche dei pazienti è risultata maggiore nella misurazione al tempo 0 rispetto al tempo 1 e i motivi meriteranno di indagini ad hoc.

Purtroppo, non è stato possibile confrontare il dominio di disturbo del sonno perché è stato riscontrato un errore nel questionario somministrato al tempo 0, nella corrispondenza parola/numero delle risposte dei pazienti.

5. DISCUSSIONE

La HRQOL è un outcome utile per misurare l'impatto della SCD sulla vita dei pazienti e delle loro famiglie. Nonostante la sua valutazione attualmente non sia ancora inserita nella pratica clinica in modo periodico e regolare, il raggiungimento di una buona qualità di vita è stato recentemente indicato come "*top treatment goal*" dalla maggior parte dei pazienti che ha partecipato allo studio Sickie Cell World Assessment Survey (SWAY) (25) (65).

Il presente studio si pone come continuum della valutazione della HRQOL di bambini e adolescenti con SCD e da parte dei genitori rispetto al primo studio italiano del 2021 (32), ampliando sia la coorte sottoposta a valutazione, sia aggiungendo alcuni campi di indagine, come quello socioeconomico.

Analogamente allo scorso anno, la prima evidenza dello studio è stata la fattibilità della misurazione della HRQOL nella SCD nel nostro contesto. L'adesione è stata ampia, sia da parte dei pazienti (fatta eccezione per un caso) che da parte dei genitori.

L'aderenza dei genitori, rispetto allo scorso anno, è stata maggiore, probabilmente per i seguenti motivi: 1) disponibilità dei questionari sia in lingua inglese che in lingua italiana, fattore che potrebbe aver abbattuto le eventuali difficoltà linguistiche; 2) ripresa delle visite in presenza, rispetto all'epoca covid, con possibilità di dissipare nel colloquio in presenza eventuali dubbi sullo studio e sulla partecipazione.

Oltre il 50% dei pazienti con SCD, che hanno partecipato allo studio e non sono stati sottoposti a TCSE, si distribuisce per ogni dominio entro i limiti normali, seppure con differenze legate all'età.

Nello studio della HRQOL in relazione all'età, sono emerse differenze statisticamente significative fra le classi di età considerate (6-13 anni e 14-26 anni) nei domini di sintomi depressivi, fatigue, interferenza e intensità del dolore, con

sintomi maggiore nella fascia di età 14-26 anni. Questi risultati testimoniano come l'adolescenza sia una delicata fase in cui i sintomi tendono a peggiorare.

L'adolescenza richiede sfide implicite del processo di crescita, proprie anche dei coetanei sani, ma nei pazienti con SCD si aggiungono la consapevolezza di una malattia cronica, i trattamenti necessari, le frequenti visite ambulatoriali e la proiezione dell'impatto che la malattia avrà sul loro futuro. In alcuni studi è stato evidenziato che rispetto ai bambini mostrano maggiori problemi comportamentali e un maggior grado di disadattamento. I disturbi psicologici a cui vanno incontro più frequentemente sono l'ansia, i sintomi depressivi, il ritiro sociale, l'aggressività e la scarsa performance scolastica (3) (66).

I domini di intensità e interferenza del dolore hanno una significatività molto forte. Il dolore è un fenomeno complesso, la cui intensità incontra durante l'adolescenza un aumento rilevante.

Nel dominio della fatigue, si è osservato una proporzionalità diretta tra l'età e l'affaticamento dei pazienti: con la crescita i pazienti tendono a riconoscere maggiormente la fatigue come sintomo. Esiste, però, un sottogruppo di bambini che già in età pediatrica precoce manifesta livelli aumentati di fatigue e di dolore; questo potrebbe essere legato alla variabilità della malattia che presenta fenotipi differenti: la fatigue si associa in genere ad un fenotipo iper-emolitico e questo potrebbe suggerire la necessità di utilizzare trattamenti ad hoc; oppure si può associare ad altre condizioni familiari, sociali ed economiche che richiedono interventi specifici di supporto o educazione.

Le considerazioni sopraesposte riguardo al peggioramento progressivo di molti domini della HRQOL con la crescita sono in linea con quanto osservato in letteratura e in altri continenti. Lo stesso progetto di Comprehensive Care, attuato da diversi centri di riferimento, prevede un supporto psicologico per alleviare la sofferenza mentale e fisica dei pazienti e un percorso di transizione dalle cure del bambino a quelle dell'adulto per accompagnare i pazienti nel processo di autogestione e autonomia.

Dallo studio risulta una importante differenza della HRQOL tra i due sessi. Il sesso femminile presenta valori che segnalano peggiore HRQOL in molti domini, ma

soprattutto per la compromissione delle abilità fisiche, per l'ansia, per i sintomi depressivi e per la partecipazione ad attività sociali. Si osserva anche una differenza nella interferenza del dolore e nella intensità del dolore, con punteggi maggiori nelle donne. Le differenze di sesso del dolore sono state argomento di crescente interesse negli ultimi anni. Alcuni studi hanno dimostrato che le donne non solo hanno esperienza più intensa del dolore (riprodotto anche in un modello sperimentale), ma sono anche maggiormente a rischio della cronicizzazione del dolore. Oggi tutti concordano sulla maggiore sensibilità al dolore da parte del sesso femminile (44).

Sono stati studiati molteplici meccanismi biopsicosociali che contribuiscono a queste differenze, come ormoni sessuali, endogeni, sensibilità agli oppioidi, fattori genetici, gestione del dolore e ruoli di genere. Sono necessari ulteriori studi e ricerca per chiarire e individuare i meccanismi alla base delle differenze e favorire futuri interventi volti a ridurre la disparità del dolore, anche se ad esempio, la ricorrenza del ciclo mestruale è un fattore scatenante periodicamente le VOC in adolescenti e donne con SCD (44).

Nello studio, dalla valutazione della concordanza tra pazienti e genitori, è risultato in tutti i domini della HRQOL un basso livello di concordanza, soprattutto per quanto riguarda l'ansia e l'intensità del dolore. In particolare, si osserva che i genitori sottostimano i sintomi dell'ansia e i sintomi depressivi dei propri figli, mentre percepiscono una compromissione maggiore per quanto riguarda la capacità di movimento e la fatigue rispetto ai figli.

Limitatamente all'interferenza del dolore, è stata trovata una concordanza inversa: i genitori considerano l'interferenza del dolore nella quotidianità dei figli superiore rispetto al punto di vista dei pazienti.

I genitori tendono, dunque, ad avere una percezione della HRQOL diversa dai figli, migliore per quanto riguarda la sfera psico-emotiva e peggiore per quanto riguarda l'affaticamento e il dolore. Tali dati sono in linea con quanto espresso anche in altri paesi (30) (67).

Precedenti studi hanno dimostrato che nella valutazione complessiva della HRQOL dei pazienti sia necessario il punto di vista del paziente che del genitore (25). Le

informazioni raccolte dai genitori dovrebbero essere utilizzate come informazioni complementari piuttosto che come fonte primaria, considerando, invece, come gold standard della misurazione della HRQOL il punto di vista dei bambini, soprattutto in età adolescenziale (68) (67) (69) (70).

Dall'analisi preliminare dei 6 pazienti con TCSE considerati in questo studio, sembra che non vi sia apparentemente un miglioramento significativo della HRQOL, data l'esigua numerosità dello studio e le diverse variabili considerate.

Tra i pazienti coinvolti, inoltre, due di loro hanno eseguito il TCSE da pochi mesi, un paziente ha eseguito due TCSE per fallimento del primo e un altro paziente ha eseguito il TCSE all'età di 17 anni.

Nonostante al momento il TCSE sia l'unica terapia curativa disponibile della SCD, bisogna considerare l'impatto che questo ha sulla HRQOL. In alcuni studi emerge un peggioramento della HRQOL nei primi mesi post- TCSE, per poi registrare un progressivo miglioramento ad un anno. Poco si conosce, invece, degli effetti cumulativi del TCSE in ogni dominio. È emerso che anche l'età influisce sulla HRQOL post-TCSE, in particolare chi lo riceve ad una età inferiore a 15 anni registra una migliore HRQOL rispetto a chi lo riceve dopo (71) (72).

Nel nostro studio è risultata una correlazione diretta forte (Coefficiente di Correlazione di Spearman 0,703 e p-value 0,0034) tra il dominio dei disturbi del sonno e il numero di ospedalizzazioni per eventi acuti legati alla SCD. Tali risultati sono in linea con ciò che emerge dalla letteratura anche se la relazione tra disturbi del sonno e il numero di ospedalizzazioni non è ancora sufficientemente trattata. Alcuni studi hanno dimostrato una correlazione inversa tra il numero di ospedalizzazione e la HRQOL, all'aumentare del numero di ospedalizzazioni si riduce la HRQOL, soprattutto nei domini di interferenza del dolore, della fatigue e della compromissione della mobilità dei pazienti (49) (73).

Anche il numero delle VOC comporta un peggioramento della HRQOL; dal presente studio è risultata una correlazione significativa diretta con l'intensità del dolore e una tendenza alla compromissione delle capacità fisiche di mobilità all'aumentare del numero delle VOC.

Nel nostro studio, la maggior parte dei pazienti giovani adulti ha riportato di considerare il supporto strumentale che riceve medio-alto e mentre il supporto emotivo viene giudicato medio-basso. Questa discrepanza potrebbe derivare dalla facilità ad esprimere bisogni concreti (ad esempio aiuto nella gestione della casa, aiuto con la spesa, aiuto con l'assunzione di farmaci, e altri), mentre potrebbe essere più difficile esprimere richieste legate al benessere psicologico, ma anche dalla miglior capacità del sistema di offrire supporto sociale rispetto all'interpretare e rispondere ai bisogni psicologici ed emotivi.

Questi dati sono stati anche confermati dai risultati del questionario socioeconomico, in cui l'86% dei giovani adulti chiederebbe di avere un supporto sociale, mentale e lavorativo o un sostegno economico. È un dato importante su cui lavorare, per migliorare i percorsi di cura e fornire maggior sostegno emotivo, strumentale e sociale ai pazienti, all'interno del programma di Comprehensive Care.

Esiste una correlazione tra un basso supporto emotivo e un maggiore rischio di sviluppare depressione per cui sicuramente questo è un aspetto per cui sviluppare delle azioni mirate (74).

Per la prima volta in questo studio è stato valutato lo stato socioeconomico delle famiglie che affrontano la SCD ed è stata analizzata la relazione tra alcuni indicatori SES e le variabili cliniche della malattia. È ormai indubbia l'influenza del SES sull'evoluzione e la severità delle malattie croniche; i migliori indicatori individuati in letteratura sono il reddito familiare, l'educazione e l'occupazione (75).

Per la nostra realtà, si è scelto di non chiedere ai pazienti il proprio reddito, valutando il numero di lavoratori per nucleo familiare come indicatore indiretto. Le ragioni della scelta sono state principalmente di aumentare l'adesione dei genitori allo studio e di instaurare un rapporto di fiducia reciproco.

Sono stati suddivisi i pazienti in due classi in base al numero dei lavoratori:

- Classe 1: 0 o 1 lavoratore
- Classe 2: 2 e 3 lavoratori

I risultati non sono statisticamente significativi, eppure è possibile riscontrare un decorso peggiore nei pazienti nel cui nucleo familiare lavorano 0 o 1 persona, rispetto a quelli in cui lavorano 2 o 3 persone.

Ad esempio, il numero dei ricoveri ospedalieri ha una media di 4,4 nella classe 1 e di 1,6 nella classe 2; analogamente il numero di crisi dolorose negli ultimi tre anni ha una media di 3,9 nella classe 1 contro 1,7 della classe 2. Anche l'andamento di Hb cambia nelle due classi, con una media di 9,1 g/dl nella classe 1 e di 9,7 g/dl nella classe 2.

Si può affermare che il SES ha un ruolo nella HRQOL dei pazienti con SCD, considerandolo uno dei molteplici fattori che influenzano il decorso della SCD, come dimostrato in altri studi (45).

Durante l'analisi del SES, si è trovato un piccolo gruppo di genitori non alfabetizzato che si trova a gestire una malattia rara, cronica e complessa che richiede di rispettare molte istruzioni di prevenzione di continuo e nell'urgenza: sapere di avere un gruppo molto fragile per "analfabetismo letterale e di salute" è importante per pianificare azioni di formazione dei pazienti e famiglie.

La prospettiva di utilizzo di questi questionari è di uno strumento adatto alla valutazione periodica e oggettiva della HRQOL nei pazienti con SCD, per raggiungere un management della malattia a misura di paziente (76).

Nella valutazione longitudinale si è riscontrata la validità dei questionari PROMIS nella misurazione della HRQOL, mantenendo una coerenza interna.

Potrebbe essere utile esaminare con ulteriori valutazioni la relazione tra il PROMIS pediatrico e gli outcomes di malattia e ulteriori raccolte di dati, per proseguire lo studio longitudinale, in modo da individuare delle classi di punteggio corrispondenti a cambiamenti nella severità clinica di malattia (49).

Lo studio presenta nel complesso delle limitazioni.

L'adozione dei questionari PROMIS ha messo in evidenza delle limitazioni dello strumento stesso: 1) la valutazione retrospettiva limitata ai 7 giorni precedente è un arco di tempo troppo breve, sia i pazienti che i genitori tendono a pensare alla malattia cronica in modo globale; 2) alcuni items all'interno dei vari domini si

ripetono in modo uguale o simile; 3) altro limite importante è dato dalla lunghezza del questionario e dall'estetica poco attraente, soprattutto per i bambini piccoli.

Un'altra limitazione è data dalla non standardizzazione del questionario socioeconomico, redatto ad hoc e utilizzato per la prima volta.

La ridotta numerosità campionaria potrebbe costituire un limite nella generalizzazione dei dati.

Uno dei principali punti di forza dello studio è la possibilità di descrivere attraverso uno strumento standardizzato la HRQOL dei pazienti afferenti al Centro Drepanocitosi e di aver indagato, per la prima volta in Italia, altre comorbidità mediche, quali l'ambiente familiare, la qualità delle relazioni interpersonali e le variabili socioeconomiche.

Non da ultimo, la possibilità di conoscere le difficoltà dei pazienti e della famiglia e di poter mettere in atto strategie di miglioramento.

6. CONCLUSIONE

La SCD è una patologia cronica e multiorgano, che impatta in modo significativo sulla HRQOL dei pazienti e delle loro famiglie. Grazie all'introduzione di alcune strategie, sia in termini di prevenzione e diagnosi precoce che terapeutici, l'aspettativa di vita nei paesi sviluppati è notevolmente aumentata; ma è altrettanto importante assicurarsi che all'aumentata sopravvivenza si accompagni anche un aumento della HRQOL. È auspicabile utilizzare strumenti standardizzati per una valutazione oggettiva dell'impatto che la malattia ha sul benessere fisico, mentale e relazionale dei pazienti con patologie croniche.

Il nostro studio ha confermato l'applicabilità dei questionari PROMIS nella valutazione della HRQOL in una coorte di pazienti e di genitori con SCD viventi in Italia. Ha anche evidenziato la presenza di sottogruppi di pazienti che presentano sintomi moderati di compromissione di HRQOL, in particolare tra gli adolescenti e il sesso femminile. Un'altra evidenza è la HRQOL non ottimale dei pazienti sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche nella coorte di pazienti coinvolti.

L'indagine dello status socioeconomico ha portato alla luce dei sottogruppi con difficoltà economiche, sociali e soprattutto emotive. Per i genitori non alfabetizzati si dovranno attuare dei programmi di educazione sanitaria per la gestione di una patologia rara e complessa e per i giovani con un insufficiente supporto emotivo e scarso supporto strumentale sarà necessario incrementare e migliorare i programmi di supporto. Ulteriori studi saranno necessari per indagare meglio la relazione tra la ridotta HRQOL e il ruolo del SES, quanto e in che misura influisce sulla malattia cronica, e viceversa.

Lo studio longitudinale ha permesso di confrontare l'evoluzione della HRQOL nell'arco di un anno (maggio 2021-maggio 2022) e di confermare la coerenza interna del questionario. Tuttavia, sarà necessario effettuare nuove misurazioni per individuare delle classi di punteggio corrispondenti a cambiamenti nella severità clinica di malattia.

Nei prossimi studi sarà opportuno considerare anche l'influenza di comorbidità cliniche e neurocomportamentali sulla HRQOL dei bambini con SCD. Andrà approfondito il perché una HRQOL non ottimale nei pazienti che hanno ricevuto una terapia curativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Colombatti R, Perrotta S, Samperi P, et al, *Organizing national responses for rare blood disorders: the Italian experience with sickle cell disease in childhood*, Orphanet Journal of Rare Disease, 2013, 8:169.
2. Paleari R, Ilvadi G, Eridani S, et al, *Anemia a cellule falciformi e sindromi correlate: aggiornamenti e prospettive*, Biochimica Clinica, 2010, 34:250-258.
3. Associazione Italiana Ematologia Oncologica Pediatrica, *Linee-Guida per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia*. 2018. Available at: www.aieop.org
4. Roberts I, de Montalembert M, *Sickle cell disease as a paradigm of Immigration hematology: new challenges for hematologists in Europe*, The hematology journal, 2007, 92(07), 865-871.
5. De Franceschi L, *La drepanocitosi: un problema emergente di salute pubblica*, Ematologia Pediatrica, 2014, Vol. 44, N. 174, 88-95.
6. Colombatti R, Casale M, Russo G, *Disease burden and quality of life in children with sickle cell disease in Italy: time to be considered a priority*, Italian Journal of Pediatrics, 2021, 47:163.
7. William T. N, Thein S. L, *Sickle Cell Anemia and its Phenotypes*, Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2018, 19:112-147.
8. Piel F. B, Patil A, Howes R, et al. *Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis*, Nature communications, 2010, 1:104.
9. Grosse S. D, Odame I, Atrash H. K, *Sickle Cell Disease in Africa: a Neglected Cause of Early Childhood Mortality*, American Journal of Preventive Medicine, 2011, 41(6):398-405.
10. Modell B, Darlison M, *Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators*, Public health reviews, 2008, 86:480-487.
11. Saulsberry A. C, Porter J. S, *A program of transition to adult care for sickle cell disease*, American Society of Hematology, 2019, (1):496-504.
12. Rees D, Williams T, Gladwin M, *Sickle-cell disease*, Lancet, 2020, 376:2018-2031.
13. Sundd P, Gladwin M. and Novelli E, *Pathophysiology of Sickle Cell Disease*, Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2019, 14:263-292.
14. Inusa B, Hsu L. L, Kohli N, *Sickle Cell Disease - Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment*, International Journal of Neonatal Screening, 2019, 5, 20.
15. Kato G. J, Piel F. B, Reid C. D, et al, *Sickle Cell Disease*, Nature Reviews Disease Primers, 2018, Vol. 4.

16. Westerman M. P, Green D, Gilman-Sachs A, et al, *Antiphospholipid antibodies, proteins C and S, and coagulation changes in sickle cell disease*, Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1999, 134(4):352-362.
17. Gil K, Edens J, Wilson J, et al, *Coping strategies and laboratory pain in children with sickle cell disease*, The society of Behavioral Medicine, 1997, 19:22-29.
18. Okpala I, Thomas V, Westerdal N, et al, *The comprehensive care of sickle cell disease*, European Journal of Haematology, 2002, 68(3):157-162.
19. Colombatti R, Montanaro M, Guasti F, et al, *Comprehensive Care for Sickle Cell Disease Immigrant Patients: a Reproducible Model Achieving High Adherence to Minimum Standards of Care*, Pediatric Blood Cancer, 2012, 59(7):1275-1279.
20. Telfer P. T, *Management of sickle cell disease: out-patient and community aspects*, Pediatrics and Child Health, 2011, 21(8):357-362.
21. Platt O. S, *Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Anemia*, The new England Journal of Medicine, 2008, 358:1362-9.
22. Ali M. A, Ahmad A, Chaudry H, et al, *Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials*, Experimental Hematology, 2020, 92:11-18.
23. Ataga K, Kutlar A, Kanter J et al., *Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease*, The New England Journal of Medicine, 2017, 376:429-439.
24. Thomas V. J, Taylor L. M, *The psychosocial experience of people with sickle cell disease and its impact on quality of life: qualitative findings from focus groups*, The British Psychological Society, 2010, 7(3):345-363.
25. Panepinto J, O'Mahar K, DeBaun M. R, et al, *Health-related quality of life in children with sickle cell disease: child and parent perception*, British Journal of Haematology, 2005, 130(3):437-444.
26. Rodigari F, Brugnera G, Colombatti R, *Health-related quality of life in hemoglobinopathies: A systematic review from a global perspective*, Frontiers in Pediatrics, 2022.
27. Beverung L, Strouse J, Hulbert M. L, et al, *Health-related quality of life in children with sickle cell anemia: Impact of blood transfusion therapy*, American Journal of Hematology, 2014, 90(2):1139-143.
28. Kim J, Chung H, Amtmann D, et al, *Symptoms and quality of life indicators among children with chronic medical conditions*, Disability and Health Journal, 2014, 7(1):96-104.
29. Varni J. W, Burwinkle T. M, Lane M. M, *Health-related quality of life measurement in pediatric clinical practice: An appraisal and precept for future research and application*, Health and Quality of Life Outcomes, 2005, 3:34.
30. Blake A, Guthrie-Dixon A, Grindley M, et al, *Level of agreement between adolescents' self-assessment and parent proxy report of health-related quality of life in adolescents with sickle cell disease*, Pediatric Blood Cancer, 2020, 67(4):e28198.

31. Cooper O, McBain H, Tangayi S, et al, *Psychometric analysis of the adult sickle cell quality of life measurement information system (ACSQ-Me) in a UK population*, Health Quality Life Outcomes, 2019, 17:74.
32. Munaretto V, Reggiani G, Munerol C, et al, *Quality of Life in Children, Adolescents and Young Adults with Sickle Cell Disease and Their Caregivers during Standard of Care and after Bone Marrow Transplantation: A Single Center Report*, Blood, 2021, 138:3032.
33. Barakat I. P, Patterson C. A, Daniel L. C, et al, *Quality of life among adolescents with sickle cell disease: mediation of pain by internalizing symptoms and parenting stress*, Health and Quality of Life Outcomes, 2008, 6:60.
34. Palermo T, Lewandowski Holley A, *The Importance of the family Environment in Pediatric Chronic Pain*, JAMA Pediatrics, 2012, 167(1):93-94.
35. Myrvik M, Burks L. M, Hoffman R. G, et al, *Mental Health Disorders Influence Admission Rates for Pain in Children with Sickle Cell Disease*, Pediatric Blood & Cancer, 2012, 60(7):1211-1214.
36. Anie K. A, *Psychological Complications in sickle cell disease*, British Journal of Haematology, 2015, 129(6):723-729.
37. Zheng K, Abraham C, Bruzzese J-M, et al, *Longitudinal Relationships Between Depression and Chronic Illness Adolescents: An Integrative Review*, Journal Pediatric Health Care, 2020, 34(4):333-345.
38. Matura L. A, Malone S, Riegel B, et al, *A Systematic Review of Biological Mechanisms of Fatigue in Chronic Illness*, Biological Research for Nursing, 2018, 20:4.
39. Ameringer S, R. K. Elswick, Wally Smith, *Fatigue in Adolescents and Young Adults With Sickle Cell Disease: Biological and Behavioral Correlates and Health Related Quality of Life*, Journal of Pediatric Oncology Nursing, 2013, 31:1.
40. Jorgensen R, *Chronic fatigue: an evolutionary concept analysis* 2008, JAN Theoretical Paper, 2008, 63(2)-199-207.
41. Santos T, Gaspar de Matos M, Marques A, et al, *Adolescent's subjective perceptions of chronic disease and related psychosocial factors: highlights from an outpatient context study*, BMC Pediatrics, 2016, 211:16.
42. Dampier C, Lieff S, LeBeau P, et al, *Heath-Related Quality of Life in Children With Sickle Cell Disease: A report from the Comprehensive Sickle Cell Centers Clinical Trial Consortium* 2010, Pediatric Blood Cancer, 2010, 55(3):485-494.
43. Daniel L, Grant M, Kothare S. V, et al, *Sleep Patterns in Pediatric Sickle Cell Disease*, Pediatric Blood Cancer, 2010, 55(3):501-507.
44. Bartley E. J, Filingim R, *Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental finding*, British Journal of Anaesthesia, 2013, 111(1):52-58.
45. Khan S. A, AlSiny F, Makki A, et al, *Socioeconomic status dependent medical complexities in children with SCD in Saudi Arabia*, 2020, 25:1781-1787.
46. Hanson M, Chen E, *SocioEconomic Status and Health Behaviors in Adolescence: A Review of the Literature*, Journal Behavioural Medicine, 2007, 30:263-285.

-
47. Palermo T, Riley C. A, Brain A. M, *Daily Functioning and Quality of Life in Children with sickle cell disease pain: Relationship with family and neighborhood socioeconomic distress*, The Journal of Pain, 2008, 9(9):833-840.
 48. Madani B. M, Al Raddadi R, Al Jaouni S, et al, *Quality of life among caregivers of sickle cell disease patients: a cross sectional study*, Health and quality of life outcomes, 2018, 16(176).
 49. Dampier C, Barry V, Gross H. E, et al, *Initial Evaluation of the Pediatric PROMIS Health Domains in Children and Adolescents With Sickle Cell Disease*, 2016, *Pediatr Blood Cancer*, 63:1031-1037.
 50. Dampier C, Jaeger B, Gross H. E, et al, *Responsiveness of PROMIS Pediatric Measures to Hospitalizations for Sickle Pain and Subsequent Recovery*, *Pediatric Blood & Cancer*, 2016, 63:1038-1045.
 51. *HealthMeasures*. [Online] <https://www.healthmeasures.net/index.php>.
 52. Johnston K. L, Lawrence S. M, Dodds N. E, et al, *Evaluating PROMIS® instruments and methods for patient-centered outcomes research: Patient and provider voices in a substance use treatment setting*, *Quality of Life Research*, 2016, 25:615-624.
 53. Bevans K. B, Riley A. W, Landgraf J. M, et al, *Children's family experiences: development of the PROMIS pediatric family relationships measures*, *Quality of Life Research*, 2017, 26:3011-3023.
 54. Cox E. D, Connolly J. R, Mari Palta, et al, *Reliability and validity of PROMIS pediatric family relationships short form in children 8–17 years of age with chronic disease*, *Quality of Life Research*, 2020, 29:191-199.
 55. Cai T, Huang Q, Wu F, et al, *Psychometric validation of the Chinese version of the PROMIS Social Relationships Short Forms*, *Nursingopen*, 2022, 9:394-401.
 56. Majee W, Dinbabo M. F, Ile I, et al, *African Immigrant and Refugee Families' Perceptions on Informational Support and Health Status: A Comparison of African Immigrants Living in South Africa and the United States*, *African Human Mobility Review*, 2019, Vol. 5.
 57. Tung I, Krafty R. T, Delcourt M. L, et al, *Cardiac vagal control in response to acute stress during pregnancy: Associations with life stress and emotional support*, *Psychophysiology*, 2021, 58:6.
 58. Cai T, Huang Q. and Yuan C, *Profiles of instrumental, emotional, and informational support in Chinese breast cancer patients undergoing chemotherapy: a latent class analysis*, *BMC Women's Health*, 2021, 21:183.
 59. Anderson N. B, Armsteas C. A, *Toward Understanding the Association of Socioeconomic Status and Health: A New Challenge for the Biopsychosocial Approach*, *Psychosomatic Medicine*, 1995, 57:213-255.
 60. Hanson M. D. and Chen E, *Socioeconomic Status and Health Behaviors in Adolescence: A Review of the Literature*, *Journal Behaviour Medicine*, 2007, 30:263-285.
 61. Shavers V. L, *Measurement of Socioeconomic Status in Health Disparities Research*, *Journal of The National Medical Association*, 2007, 99:1013-1023.

62. Sanger M, Jordan L, Pruthi S, et al, *Cognitive deficits are associated with unemployment in adults with sickle cell anemia*, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 2016, 38:661-671.
63. Tewari S, Brousse V, Piel F. B, et al, *Environmental determinants of severity in sickle cell disease*, Review Article, 2015, 100:1108-1116.
64. Munerol C, *Qualità di vita in bambini e adolescenti con drepanocitosi in un centro di riferimento: risultatati del primo studio in Italia*, 2021.
65. Osunkwo I, Andemariam B, Minniti C. P, et al, *Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategie: Result from the international Sickle Cell World Assessement Survey (SWAY)*, American Journal of Hematology, 2020, 96(4):404-417.
66. Kell R, Kliwer W, Erickson M. T, et al, *Psychological Adjustmen of Adolescents With Sickle Cell Disease: Relations With Demographic Medical, and Family Competence Variables*, Journal of Pediatric Psychology, 1998, 23(5):301-312.
67. Vetter T. R, Bridgewater C. L, McGwin G. Jr, et al, *An observational study of patient versus parental perceptions of health-related quality of life in children and adolescents with chronic pain condition: who should the clinician believe?*, Health and Quality of life outcomes, 2012, 10:85.
68. Singh A, DasGupta M, Simpson P. M, et al, *Use of the new pediatric PROMIS measures of pain and physical experiences for children with sickle cell disease*, Pediatric Blood & Cancer, 2019, 66:5.
69. Singh I, Asnani M. R, Harrison A, et al, *Health-Related Quality of Life in Adolescents With Chronic Illness in Jamaica: Adolescent and Parent Reports*, Journal of Adolescent Health, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2022.07.013>.
70. Cunningham N. R, Kashikar-Zuck S, Mara C, et al, *Development and validation of the self-reported PROMIS pediatric pain behavior item bank and short form scale*, Author manuscript, 2017, 158(7):1323-1331.
71. Basagay S. M, Beg U, Liem R. I, et al, *A systematic review of quality of life in sickle cell disease and thalassemia after stem cell transplant or gene therapy*, Blood advances, 2021, 5(2)570-583.
72. Kelly M. J, Pennarola B, Rodday A. M, et al, *Health-Related Quality of Life (HRQOL) in Children With Sickle Cell Disease and Thalassemia Following Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT)*, Pediatric Blood & Cancer, 2012, 59(4):725,731.
73. Conkin Dale J, Cochran C. J, Roy L, et al, *Health-related Quality of Life in Children and Adolescents With Sickle Cell Disease*, Journal of Pediatric Health Care, 2011, 25(4):208-215.
74. Shensa A, Sidani J. E, Escobar-Viera C. G, et al, *Emotional support from social media and face-to-face relationships: Associations with depression risk among young adults*, Journal of Affective Disorders, 2020, 260:38-44.

-
75. Duncan G, Daly M. C, McDonough P, et al, *Optimal Indicators of Socioeconomic Status for Health Research*, American Journal of Public Health, 2002, 92:1151-1157.
76. Farrell A. T, Panepinto J, Carroll P, et al, *End points for sickle cell disease clinical trials: patient-reported outcomes, pain, and the brain*, Blood adverse, 2019, 3(23):3982-4001.
77. Inusa B, Hsu L. L, Kohli N, *Sickle Cell Disease - Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment*, International Journal of Neonatal Screening, 2019, 5, 20.
78. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, et al, *Estimated Life Expectancy and Income of Patients with sickle cell disease compared with those without sickle cell disease*, JAMA Network Open, 2019, 2(11).
79. Russo G, De Franceschi L, Colombatti R, et al, *Current challenges in the management of patients with sickle cell disease - A report of the Italian experience*, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2019, 14:120.
80. Hoff A, Palermo T, Schluchter M, et al, *Longitudinal Relationships of Depressive Symptoms to Pain Intensity and Functional Disability Among Children with Disease-Related Pain*, Journal of Pediatric Psychology, 2006, 31(10):1046-1056.



