

Protocollo per la gestione delle complicanze endocrine nella talassemia e nella sindrome drepanocitica

1. Emissione 1

2. Riferimenti: 2

3. Definizioni 2

Complicanze endocrine nella talassemia e sindromi drepanocitiche..... 2

Diagnosi e follow-up delle complicanze endocrine 3

Gestione delle complicanze endocrine in età pediatrica e adolescenziale 3

Gestione delle alterazioni del metabolismo glucidico..... 3

Gestione delle complicanze endocrine (ipogonadismo, iposurrenalismo, ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, osteoporosi - osteopenia, deficit di GH) nel paziente adulto..... 4

Allegato 1 Indagini di Laboratorio 5

Allegato 2 Indagini strumentali..... 6

Allegato 3 Test di Stimolo ipofisari 7

1. Emissione

| Rev. | Descrizione modifiche | Data Approvazione | Redazione | Firma Verifica | Firma Approvazione |
|------|-----------------------|-------------------|--|---|--|
| 0 | Prima redazione | Ottobre 2019 | Gruppo di redazione Dott. ssa M. R. Gamberini | RefQ. DAI Biotecnologie, Trasfusionale e di Laboratorio | Direttore DAI Biotecnologie, Trasfusionale e di Laboratorio Dott. ssa P. Scanavacca |

Referente Gruppo di redazione: dott. ssa MR. Gamberini

Gruppo di redazione: Dott.ssa M.R. Gamberini (Responsabile DHTE); Prof. ssa M.R. Ambrosio UO Endocrinologia, Direttore UO Endocrinologia e Malattie del Ricambio Prof.ssa MC Zatelli ;

1. Riferimenti:

1. De Sanctis et al, Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines- Indian J Endocrinol Metab. 2013 Jan-Feb; 17(1): 8-18
2. SITE, 2016. Raccomandazioni per il management delle malattie metaboliche dell'osso nelle emoglobinopatie
3. TIF. "Guidelines for clinical management of Transfusion Dependent Thalassaemia. 2nd revised edition". 2014 (www.thalassemia.org.cy)
4. TIF. "Guidelines for the management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT) 2nd revised edition". 2017. (www.thalassemia.org.cy)
5. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP)-2018- LINEE-GUIDA PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA DREPANOCITICA IN ETA'PEDIATRICA IN ITALIA

2. Definizioni

- DHTE: Day Hospital della talassemia e delle Emoglobinopatie
- SSD : Struttura semplice dipartimentale
- TI: talassemia intermedia non trasfusione dipendente
- TM : talassemia major

Complicanze endocrine nella talassemia e sindromi drepanocitiche

Le endocrinopatie sono complicanze molto comuni nella talassemia major; esse comprendono il ritardo di crescita, l'ipogonadismo primario e secondario, l'ipotiroidismo primario e centrale, l'ipoparatiroidismo, l'insufficienza surrenalica, il deficit di ormone della crescita e di sintesi di IGF1, il diabete. Tali complicanze sono dovute al danno delle ghiandole endocrine (ipofisi, tiroide, surrene, paratiroidi, pancreas) secondario all'accumulo di ferro e allo stato di anemia cronica, a cui contribuisce la epatopatia cronica e il deficit di zinco. Molto comune è l'osteoporosi con le conseguenti fratture da fragilità, ad eziologia multifattoriale correlata alle endocrinopatie (in particolare all'ipogonadismo), al grado di anemia e di espansione midollare, al deficit di vitamina D (presente nel 90% dei pazienti) .

Nei pazienti con talassemia trasfusione dipendente regolarmente seguiti al DHTE con età superiore ai 20 anni (195 casi) la prevalenza delle endocrinopatie è la seguente: ipogonadismo: 68%, ipotiroidismo: 36%, ipoparatiroidismo: 7% , osteoporosi- osteopenia: 70%; diabete: 11%; alterata tolleranza glucidica: 35%. Per la tiroide, inoltre, è di rilievo il riscontro di noduli tiroidei associati a diagnosi di carcinoma papillifero, quest'ultima formulata in 10 pazienti nell' ultimo decennio.

Nei pazienti in età pediatrica-adolescenziale (17 casi), si segnalano 2 soli pazienti con endocrinopatia (deficit di GH, in terapia).

Nei pazienti affetti da talassemia intermedia e da sindrome drepanocitica la prevalenza di endocrinopatie è molto inferiore (pari a circa il 10%) rispetto alla TM, con 2 eccezioni: la osteoporosi-osteopenia nella talassemia intermedia che raggiunge una prevalenza del 88%; il difetto di riserva surrenalica al test di stimolo con ACTH, riportato in letteratura fino al 30% dei pazienti con emoglobinopatia di vario tipo e a tutte le età.

Diagnosi e follow-up delle complicanze endocrine

Tutte le linee guida relative a pazienti con emoglobinopatia, in particolare per i pazienti con talassemia, ritengono sia necessario effettuare valutazione cliniche e di laboratorio specifiche per lo screening delle endocrinopatie. L'obiettivo è di effettuare una diagnosi precoce della complicanza per instaurare modifiche del trattamento trasfusionale e/o chelante, (possibile reversibilità del danno endocrino con chelazione intensiva nel paziente con sovraccarico elevato di ferro o con miglioramento dei livelli di emoglobina nel paziente con severa anemia) e per instaurare uno specifico trattamento farmacologico se necessario. Le valutazioni per la diagnosi delle complicanze endocrine comprendono l'esame clinico del paziente, tra cui è di particolare rilievo nell'età pediatrica e adolescenziale il controllo periodico dell'accrescimento staturale-ponderale e della maturazione puberale, e indagini diagnostiche periodiche la cui età di inizio varia in rapporto al rischio di comparsa della complicanza. Nelle 3 tabelle in allegato (**Allegati 1-2-3**) sono riportati nel dettaglio le indagini di laboratorio, strumentali, i test di stimolo ipofisario e i test per valutare il metabolismo glucidico. Essi sono classificati o come indagini di routine, o come indagini di secondo livello diagnostico (da eseguire su indicazione dello specialista); è specificata inoltre la età di inizio, la periodicità di esecuzione, e se indicati per la diagnosi o per il follow-up. Questo schema diagnostico è stato condiviso tra i medici del DHTE e gli endocrinologi di riferimento per l'età pediatrica e per l'adulto, in accordo con le linee guide citate nei riferimenti.

La valutazione specialistica endocrinologica è prevista per i pazienti con complicanza endocrina di nuova diagnosi; per i pazienti con complicanza già accertata e in follow-up la valutazione periodica dello specialista è indispensabile per seguire la evoluzione clinica ed effettuare un adeguamento terapeutico, da effettuare con frequenza variabile, individualizzata nel singolo paziente in rapporto alla gravità clinica e allo stato di compenso.

Gestione delle complicanze endocrine in età pediatrica e adolescenziale

Se emerge un problema di accrescimento e di ritardo puberale nel paziente in età pediatrica, una prima diagnostica sarà indicata dal medico pediatra del DHTE, e in caso di sospetta endocrinopatia (deficit di GH, ipogonadismo puberale) è prevista la consulenza endocrinologica pediatrica per completare la diagnosi e per l'eventuale follow-up successivo. Poiché la numerosità dei pazienti in età pediatrica è modesta e la prevalenza di complicanze endocrine è molto minore rispetto al passato, grazie alla introduzione dei chelanti orali, non è necessario stabilire delle agende con appuntamenti riservati. L'endocrinologo pediatra verrà contatto dal medico del DHTE per la presentazione e discussione dei singoli casi da indagare.

Gestione delle alterazioni del metabolismo glucidico

Le alterazioni del metabolismo glucidico (diabete, alterata tolleranza glucidica, alterata glicemia a digiuno) sono diagnosticate dal medico del DHTE in base ai risultati dei controlli periodici della glicemia a digiuno (ogni 6-12 mesi) e del test al carico orale di glucosio (ogni 1-2 anni nei pazienti di età superiore a 12 anni). Il diabete si manifesta solitamente dalla terza decade di vita. I pazienti con diabete sono di solito seguiti al centro anti-diabetico (CAD) di residenza o presso il CAD di Ferrara.

Gestione delle complicanze endocrine (ipogonadismo, iposurrenalismo, ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, osteoporosi - osteopenia, deficit di GH) nel paziente adulto

La numerosità elevata di pazienti in età adulta con complicanze endocrine ha fatto sì che dal 2012 sia iniziata una collaborazione con la endocrinologia dell'adulto (prof.ssa Ambrosio) con cui è stato stabilito un protocollo che prevede indagini di laboratorio e strumentali , di routine e accertamenti specifici , visite cliniche periodiche dedicate.

Gli appuntamenti per le visite endocrinologiche sono programmati una volta la settimana (attualmente il martedì con 5 visite); i pazienti sono individuati dal medico del DHTE e i nominativi inviati per fax la mattina del giorno stesso all'ambulatorio endocrinologico.

In caso di urgenza clinica i pazienti vengono visti previo contattato telefonico in tempi diversi o dal medico dell'ambulatorio generale.

Per facilitare lo scambio dei dati dei pazienti, è stata creata in SAP un'area di lavoro comune per l'inserimento di dati clinici e strumentali di rapida consultazione tra più specialisti (radiologo, endocrinologo, talassemologo).

La discussione di singoli casi clinici tra endocrinologo e medico del DHTE avviene spesso telefonicamente o con incontri programmati. Inoltre, nella discussione dei casi clinici è stata spesso ravvisata la necessità di un coinvolgimento di più specialisti quali il radiologo, il cardiologo, epatologo.

La collaborazione tra i diversi clinici ha portato alla organizzazione di incontri / meeting scientifico / divulgativi e allo sviluppo di alcune linee di ricerca.

Allegato 1 Indagini di Laboratorio

| Indagini di laboratorio | | | |
|---|---|---------------|-------------|
| Indagine | Periodicità- età di inizio | Chi organizza | Indicazione |
| FT4-TSH | Annuale dalla età di 10 anni Prima se clinicamente indicato Ogni 3-6 mesi nei pazienti in terapia sostitutiva | DHTE | Routine |
| Ab anti-TPO e anti-TG | Almeno 1 volta Da ripetere se indicazione clinica | DHTE | Routine |
| Ca, P, FA, calciuria-fostaturia , Vit D , PTH | Ogni 6-12mesi | DHTE | Routine |
| Beta cross-laps, osteocalcina | 1 volta all'anno; ogni 6-12 mesi nei pazienti in trattamento anti-riassorbitivo | DHTE | Routine |
| IgF1 | 1 volta all'anno; ogni 6 mesi nei pazienti in terapia con GH | DHTE | Routine |
| Zinco sierico | Ogni 6-12 mesi | DHTE | Routine |
| Cortisolo , ACTH | 1 volta all'anno ; elettroliti ogni 6 mesi nei pazienti in terapia sostitutiva | DHTE | Routine |
| FSH, LH , TT | Ogni 6-12 mesi nei maschi dalla età di 10 anni | DHTE | Routine |
| FSH, LH , TT , SHBG, TL calcolato, PSA | Ogni 12 mesi nei maschi in terapia sostitutiva | DHTE | Routine |
| FSH, LH, 17 beta estradiolo, PRL | Ogni 6-12 mesi nelle femmine dalla età di 10 anni fino al menarca o in caso di amenorrea | DHTE | Routine |
| Spermiogramma | Nella richiesta di fertilità, prima di un trattamento sostitutivo | DHTE | Routine |
| Indagini per il metabolismo glucidico | | | |
| Glicemia a digiuno | Ogni 6 -12 mesi dalla età di 10 anni | DHTE | Routine |
| Curva da carico orale di glucosio | ogni 1-2 anni nei pazienti di età superiore a 12 anni | DHTE | Routine |
| Fruttosamina | Ogni mese nei pazienti con diabete | DHTE | Routine |

Allegato 2 Indagini strumentali

| Indagini strumentali | | | |
|------------------------------|--|---|---------------|
| Indagine | Periodicità- età di inizio | Chi organizza | Indicazione |
| DXA | Ogni 12-18 mesi in pazienti di età > 20 anni | DHTE | Routine |
| Ecografia prostatica | Alla diagnosi di ipogonadismo o prima di un trattamento sostitutivo | DHTE | Endocrinologo |
| Ecografia dei testicoli | Alla diagnosi di ipogonadismo | DHTE | Endocrinologo |
| Ecografia pelvica | Alla diagnosi di ipogonadismo /amenorrea e in corso di terapia ormonale sostitutiva | DHTE | Endocrinologo |
| Ecografia della tiroide | Età > 20 anni , ogni 1-2 anni. Prima se clinicamente indicato (comparsa di gozzo, diagnosi di ipotiroidismo) | DHTE, su posti riservati in agenda (3 casi per settimana) | Routine |
| FNA tiroide | In casi di noduli | Ambulatorio ecotiroide | Endocrinologo |
| Rx morfometria della colonna | Ogni 3 anni nei casi di osteoporosi della colonna | DHTE | Routine |
| RM ipofisi | Nei casi con diagnosi di deficit di ormoni ipofisari (alla diagnosi) | DHTE | Endocrinologo |

Allegato 3 Test di Stimolo ipofisari

| Test di stimolo ipofisari | | | |
|----------------------------------|--|---|---------------|
| Indagine | Periodicità- età di inizio | Chi organizza | Indicazione |
| GnRH test | Per la diagnosi di ipogonadismo (nell'adulto , in età puberale) | <ul style="list-style-type: none"> Ambulatorio Test Dinamici DH Endocrinologia pediatrica | Endocrinologo |
| ACTH test | Per la diagnosi di iposurrenalismo (cortisolo basale basso o < 180ug/ml) | <ul style="list-style-type: none"> Ambulatorio Test Dinamici DH Endocrinologia pediatrica | Endocrinologo |
| GH-RH+ arginina test | Per la diagnosi di deficit di GH (bassi valori di IGF1 nell'adulto; deficit di crescita nella età pediatrica) | <ul style="list-style-type: none"> Ambulatorio Test Dinamici DH Endocrinologia pediatrica | Endocrinologo |