

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Anestesia per cellule particolari: un secolo di drepanocitosi

La drepanocitosi è un'emoglobinopatia congenita con un'alta incidenza di complicanze perioperatorie. Si è ritenuto che il trattamento anestesilogico tradizionale, basato soprattutto su un'estrapolazione di modelli biochimici, fosse in grado di evitare le crisi di falcizzazione prevenendo l'esacerbazione della malattia. Questa review sulla storia della malattia sottolinea l'evoluzione dell'approccio tradizionale alla drepanocitosi, valuta la validità di questo modello, descrive la comparsa del concetto di malattia definita come danno infiammatorio cronico vascolare, e sottolinea le implicazioni pratiche di questo nuovo approccio.

L'anemia drepanocitica è un'emoglobinopatia congenita caratterizzata da deformazione dei globuli rossi, episodi acuti di crisi dolorose e lesioni polmonari, danni d'organo diffusi e morte precoce.

Si riteneva che l'evento patologico principale fosse un aumento della deformazione falciforme degli eritrociti come conseguenza della mancata solubilità dell'Hb mutante ridotta, emoglobina S. Mentre per il dolore acuto e le complicanze polmonari non sono stati evidenziati con chiarezza i fattori trigger, è ben noto che il periodo perioperatorio è un momento di esacerbazione della malattia. Poiché questi problemi avvengono in una situazione di gestione e di osservazione stretta del paziente, il perioperatorio è un momento importante di osservazione delle complicanze acute e croniche della drepanocitosi. Questa review prende in esame l'origine e lo sviluppo dei concetti del trattamento anestesilogico, l'emergere di una migliore comprensione fisiopatologica della malattia e propone una nuova visione del trattamento anestesilogico per queste cellule particolari.

Un'anomalia

Nel marzo del 1904, una lettera comparsa sul giornale *Science*, rileva "una particolare anomalia nei globuli rossi umani". L'esame rileva che "i corpuscoli colorati sono ellittici e non circolari". Quest'articolo di Melvin Dresbach è stato la prima pubblicazione che ha individuato la malattia falciforme umana, con la peculiare deformazione degli eritrociti. Dopo questa prima descrizione d'eritrociti ellittici scoperti in uno studente di medicina apparentemente sano, nell'anno seguente un articolo riferisce che la persona con queste cellule particolari è morta improvvisamente per "... insufficienza cardiaca in seguito ad un attacco di reumatismo articolare acuto... preceduto da una tonsillite". Le caratteristiche cliniche della complicanza acuta della drepanocitosi, comprendono un'infezione associata, febbre, dolore osseo, soffi cardiaci, e difficoltà respiratoria che simulano una febbre reumatica acuta fulminante. Sebbene non rilevate in quel periodo, queste manifestazioni sono la descrizione di una caratteristica manifestazione sequenziale di una crisi emolitica: un fattore scatenante infettivo, una crisi dolorosa ossea, successive complicanze polmonari di una sindrome polmonare acuta, e morte improvvisa. Sebbene Dresbach fosse stato il primo a descrivere la drepanocitosi nella letteratura scientifica, è stato James Herrick il primo medico a descrivere i sintomi clinici classici di questa malattia, oggetto d'attenzione della comunità scientifica occidentale. Herrick descrisse in uno

Da: Anaesthesia for peculiar cells—a century of sickle cell disease. Br J Anaesth 95 (3): 287–99 (2005)

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

studente in odontoiatria le principali caratteristiche della malattia: ittero, dispnea, linfadenopatia, urine scure, ulcere alle gambe, dolore epigastrico, e anemia associata, con globuli rossi di forma particolare allungata a forma di falce. Numerose relazioni cliniche comparse in breve tempo confermarono la descrizione di Herrick, ed evidenziarono crisi dolorose acute intermittenti delle ossa, ictus, e infarti splenici. Il primo intervento chirurgico in un paziente con drepanocitosi, una colecistectomia, è stato descritto nel 1911 e un caso d'appendicectomia acuta per addome acuto è stato descritto nel 1914. Nuove comunicazioni di splenectomie, colecistectomie, e interventi esplorativi per sospetta mielite sono stati pubblicati nel 1920. Negli anni seguenti sono stati descritti numerosi casi di laparotomie per splenectomia e addome acuto, portando a una revisione della diagnosi differenziale tra drepanocitosi e cause chirurgiche del dolore addominale e delle ossa nel 1935. E' stata evidenziata la polmonite come complicanza postoperatoria nel 1927; questo probabilmente è stato il primo caso pubblicato di postoperatorio nella drepanocitosi.

Inoltre la morte perioperatoria è stata descritta nei decenni successivi, ma le complicanze specifiche della drepanocitosi dopo l'intervento chirurgico non sono state rilevate nella prima stesura delle complicanze specifiche della drepanocitosi, pubblicata nel 1950.

Perchè questo nome?

La forte deformazione dei globuli rossi ha portato alla definizione della malattia come "anemia falciforme " nel 1922 e a malattia a cellule falciformi nel 1940; nome che riflette la convinzione che la deformazione degli eritrociti era alla base della comparsa dei sintomi. Nel 1917 Emmel, rilevò che il grado di deformazione eritrocitaria variava con il tempo. E nel 1927, Hahn e Gillespie, rilevarono che la deformazione falciforme era dovuta alla desaturazione. Due medici di Boston Ham and Castle pubblicarono la prima ipotesi che poneva una chiara relazione tra falcizzazione e sintomi. Ipotizzarono che tutte le condizioni che determinano un aumento della viscosità plasmatica possono rallentare il passaggio dei globuli rossi nei capillari, determinare un aumento nella deformazione a falce e innescare un circolo vizioso di stasi venosa, ulteriore deformazione falciforme, congestione capillare, e infarto. Un'altra importante pubblicazione comparve nel 1949. Utilizzando l'elettroforesi dell'Hb, Pauling e i suoi colleghi dimostrano che l'Hb della drepanocitosi presenta una carica elettrica diversa dell'Hb normale. Ipotizzano che un unico difetto molecolare fosse responsabile dell'alterazione dell'emoglobina e, quindi di tutti i sintomi successivi. Pauling definì la malattia, una "malattia molecolare", la prima a essere riconosciuta come conseguenza di un'alterazione molecolare isolata. Pauling non è stato, tuttavia, il primo a identificare una malattia come conseguenza di un difetto congenito specifico. Il merito va a Garrod, che riconobbe l'alcaptonuria come un "errore congenito del metabolismo" nel 1902. In seguito si è visto che la comparsa del sintomo delle urine scure è causata da una mancanza congenita dell'enzima omogentesiaco-ossidasi, che porta a un accumulo dell'acido omogentesiaco nel corpo.

Studi genealogici di famiglie, pubblicati intorno allo stesso tempo, hanno evidenziato un modo di trasmissione autosomica recessiva, confermando l'ipotesi originaria di Dresbach del 1904 di una causa ereditaria dell'alterazione degli eritrociti. Queste scoperte hanno

Da: Anaesthesia for peculiar cells—a century of sickle cell disease. Br J Anaesth 95 (3): 287–99 (2005)

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

portato un emozionante ciclo di progressi in genetica: era stato scoperto che la molecola di DNA era portatrice d'informazioni genetiche nel 1944, mentre la struttura a doppia elica è stata decodificata nel 1953.

Sebbene sconfitto nel 1962 per l'assegnazione del premio Nobel per la medicina nella competizione per descrivere la struttura del DNA, il lavoro di Pauling per quella che è stata soprannominata emoglobina S, fa parte di una serie di studi fondamentali sulla struttura delle proteine per i quali si è aggiudicato il suo primo Nobel del 1954 per la chimica.

Concetti anestesiológicos: i prossimi 50 anni.

La prima review anestesiológica importante, seguita nel 1955 da una serie di concetti fondamentali relativi alla drepanocitosi, stabilisce nel mezzo secolo successivo alla scoperta, che questa "anemia particolare a cellule falciforme" era una malattia molecolare dell'emoglobina geneticamente codificata che causava la deformazione eritrocitaria in condizioni di desaturazione, che in talune circostanze porterebbe a un circolo vizioso di un ulteriore aumento delle crisi falciforme, occlusione-vasale, ischemia, infarto, e dolore.

Mentre la letteratura sulla chirurgia degli ultimi tre decenni si è focalizzata in gran parte sui problemi chirurgici prodotti dalla malattia, la revisione anestesiológica di Shapiro e Poe sottolinea che *gli interventi chirurgici, a loro volta innescano o aggravano le complicanze della drepanocitosi*. In una serie di 15 pazienti, rilevarono un'elevata incidenza di complicanze postoperatorie, e suggerirono che evitare l'ipossia e la crisi falcemica era fondamentale per la prevenzione delle complicanze. *L'ipotesi del circolo vizioso è stata leggermente modificata in quanto si è visto che la crisi falcemica precipita l'ischemia e l'infarto, piuttosto che l'occlusione vasale che si avrebbe come conseguenza dell'aumento primitivo della viscosità del plasma*".

Sono stati molto enfatizzati i danni di un aumento delle crisi falcemiche "per effetto di una premedicazione pesante, ipotensione..., stasi del sangue per un'anestesia spinale alta, stasi localizzata per la posizione del paziente, depressione respiratoria".

Il concetto teorico che evitare le crisi falcemiche è essenziale al trattamento, ha dominato finora nella letteratura anestesiológica. Nelle decadi successive vi è stata un'ampia ricerca sulle alterazioni genetiche della malattia. *Ingram ha evidenziato le anomalie dell'emoglobina S nelle pubblicazioni del 1956 e 1957, e ha individuato la sostituzione con valina dell'acido glutammico, come modificazione peptidica critica*. Durante gli anni 1950-1960, sono state individuate come causa della caratteristica deformazione falciforme degli eritrociti la polimerizzazione e successiva precipitazione dell'emoglobina.

I dati del 1927 di Hahn e Gillespie sull'impatto dell'ipossia e dell'acidosi sulle deformazioni falcemiche sono stati confermati, come anche la disidratazione cellulare è stata in grado di facilitare la precipitazione dell'emoglobina. Com'estrapolazione di questa seconda constatazione, si è ritenuta la disidratazione intravascolare come un altro potenziale fattore scatenante perioperatorio. Dati clinici provenienti da ambiti diversi del periodo perioperatorio hanno influenzato il modo di pensare dell'anestesista. Una relazione sulle complicanze della drepanocitosi avvenute nei viaggi aerei è stata citata come prova dei pericoli dell'ipossia e delle crisi falcemiche. L'ipotermia è stata anche identificata

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

come un potenziale pericolo perioperatorio sulla base di un racconto aneddotico di crisi dolorose indotte dal freddo. *Sebbene lo spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'Hb potrebbe limitare la desaturazione ed inibire le crisi falcemiche, la vasocostrizione indotta dall'ipotermia è stata ritenuta capace di indurre vasocostrizione con rallentamento del tempo di transito e aumento del rischio di falcemia.*

I progressi della biochimica e una migliore comprensione delle caratteristiche cliniche della malattia sono avvenuti in concomitanza di numerose relazioni di casi clinici e studi in ambito anestesilogico sulla drepanocitosi. Nonostante quest'ampia letteratura perioperatoria, è rimasta una considerevole incertezza sulla portata e la natura delle complicanze postoperatorie. La causa principale di questa è dovuta alle difficoltà di distinguere le complicanze perioperatorie della drepanocitosi da altre non specifiche, e nella definizione di queste complicanze. I diversi sintomi della malattia mimano strettamente il quadro d'altre malattie. E' stato per questo motivo che la drepanocitosi è stata identificata come una malattia specifica solo all'inizio del 1920. In precedenza i sintomi della drepanocitosi erano stati attribuiti ad altre malattie diffuse in Sud America, nei Caraibi, in Africa, in Asia, che si manifestavano con segni clinici simili. Allo stesso modo, Melvin Dresbach, nel suo articolo originale sulla "particolare anomalia" delle cellule del sangue non distingue la febbre reumatica acuta da una nuova malattia. Le crisi falcemiche acute sono state definite come una complicanza specifica della drepanocitosi, distinte dalla polmonite, atelettasia grave e altre patologie polmonari acute solo nel 1979. Attualmente non esiste una definizione comune di crisi dolorose, per cui la valutazione dell'incidenza e della gravità di questa complicazione è difficile. Le piccole dimensioni e i diversi ambiti di molte popolazioni chirurgiche esaminate hanno influenzato le conclusioni di molte delle pubblicazioni iniziali, mentre la natura aneddotica e i preconcetti nella segnalazione di "case report" hanno contribuito alla confusione.

Una pietra miliare è lo studio osservazionale di 1079 casi chirurgici, pubblicato nel 1995, che hanno contribuito a evidenziare l'epidemiologia perioperatoria. *Le complicanze della drepanocitosi si sono verificate con una frequenza variabile dallo 0 al 19%, in relazione all'intervento chirurgico. La mortalità perioperatoria è stata bassa, dell'1,1%. Una pubblicazione contemporanea di 604 casi evidenzia una frequenza d'esacerbazioni acute di crisi falcemiche di circa il 15%, con una mortalità dello 0,3%. (Fig. 1).* Mentre non vi è stata polemica sul tipo e sulla frequenza delle complicanze, il concetto di base dei precedenti 40 anni è rimasto in gran parte non modificato nel corso dei decenni: "questi problemi possono avere origine dall'ipossia perioperatoria, ipoperfusione e acidosi, che sono causa di crisi falcemiche, che scatenano un'occlusione vasale e danni d'organo (Fig. 1).

Evidenza empirica

Soprattutto a causa della complessità della clinica della drepanocitosi e la mancanza di studi perioperatori significativi, il trattamento anestesilogico è stato storicamente basato sull'estrapolazione dal modello fisiopatologico della malattia. La presenza di dati significativi può suggerire una ipotesi come vera, entro i limiti su cui è impostato l'intervallo di confidenza. In assenza di prove di conferma, non necessariamente la teoria è da rigettare, ma di certo non significa che occorre considerare l'ipotesi come dimostrata. Al contra-

Da: Anaesthesia for peculiar cells—a century of sickle cell disease. Br J Anaesth 95 (3): 287–99 (2005)

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

rio, la presenza di dati contraddittori o incoerenti significa che il concetto deve essere

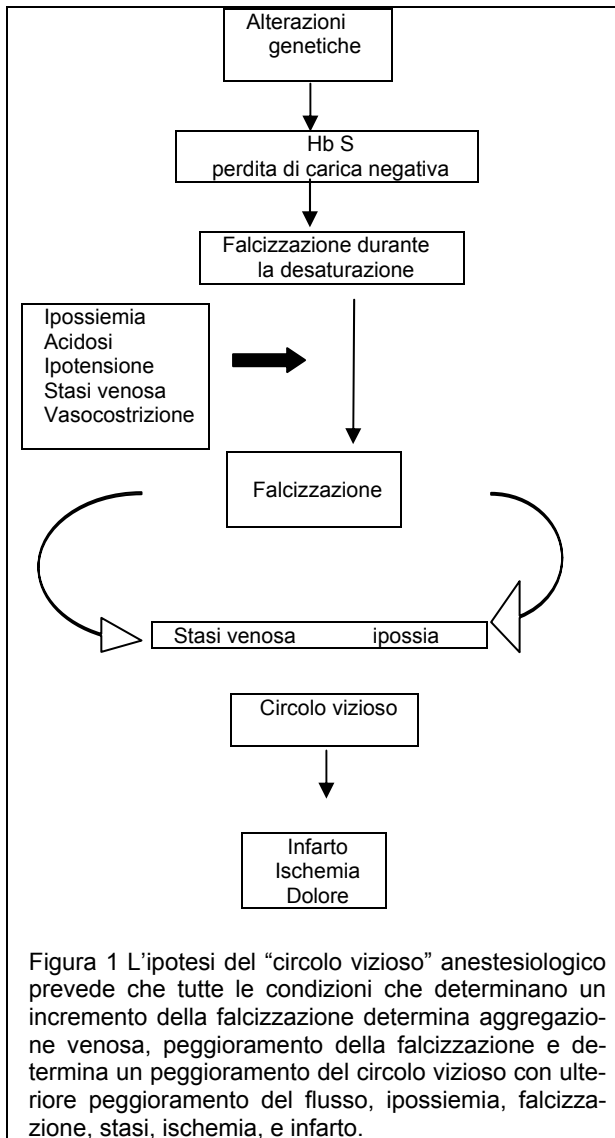


Figura 1 L'ipotesi del "circolo vizioso" anestesologico prevede che tutte le condizioni che determinano un incremento della falcizzazione determina aggregazione venosa, peggioramento della falcizzazione e determina un peggioramento del circolo vizioso con ulteriore peggioramento del flusso, ipossiemia, falcizzazione, stasi, ischemia, e infarto.

rivisto se non rifiutato. Un esame dei dati riguardanti l'ipotesi del "circolo vizioso" offre alcune interessanti informazioni.

Uno studio pubblicato nel 1942 da parte di Klinefelter rileva gli effetti dell'ipossiemia in persone con drepanocitosi. L'autore ha rilevato che un certo numero di suoi pazienti aveva un'ipossiemia cronica basale, e conclude che l'ipossiemia di per sé non è causa di complicanza acuta. Quattro soggetti con sintomi cronici di drepanocitosi sono stati esposti per 10 minuti ad una concentrazione inspiratoria d'ossigeno del 10%, al fine di valutare la cedibilità dell'ossigeno. Non vi sono stati effetti significativi secondari o sintomi di drepanocitosi. Sono stati registrati dati clinici dettagliati in un soggetto rilevando che la saturazione arteriosa in ossigeno dell'Hb cade dall'89,3% in aria ambiente al 51,2% con una frazione inspirata d'ossigeno al 10%.

Un altro studio pubblicato nel 1946, ha preso in esame l'effetto dell'ipossiemia ipobarica sui piloti d'aereo della compagnia Afro-americana. Lo Squadrone 332° è stata una famosa unità aerea da combattimento delle Forze Aeree americane nella Seconda Guerra Mondiale.

Un certo numero di questi aviatori era affetto da drepanocitosi, portatore della variante eterozigote del mutante della falcemia. Nel tentativo di valutare l'effetto dell'ipossiemia ipobarica sui piloti che avevano già volato

ad alta quota, per diverse ore, senza apparenti risentimenti, è stato eseguito un esperimento studiando alcuni soggetti in camera di decompressione.

Poiché i piloti tolleravano la decompressione senza apparenti effetti collaterali, un volontario civile con segni clinici di drepanocitosi, è stato sottoposto a decompressione prolungata a una pressione barometrica di 54,91 kPa (412 mm Hg). Nonostante la comparsa di una saturazione arteriosa dell'Hb del 74%, questo non ha manifestato complicanze di crisi drepanocitiche, ma piuttosto ha "sopportato" la ridotta pressione di ossigeno meglio dei controlli.

Dato che l'ipotesi del "circolo vizioso" dell'ipossia che determina la crisi falcemica e il conseguente blocco dei capillari è stata pubblicata nel 1940, l'etica di questo esperimento

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

to su un soggetto affetto da drepanocitosi potrebbe essere messo in discussione. Tuttavia, i ricercatori non avevano capito la differenza tra drepanocitosi e portatori del carattere della falcemia. Sebbene una base genetica per la malattia sia stata a lungo sospettata, la confusione tra il carattere eterozigote della malattia e lo stato omozigote ha portato a non comprendere che la drepanocitosi era presente nella condizione autosomica dominante, mentre gli eterozigoti evidenziavano un tratto più attenuato e meno espressivo della stessa malattia.

I ricercatori quindi ritenevano di trovarsi semplicemente di fronte ad una variante dello stesso processo patologico, e procedevano con cautela con una stretta osservazione per eventuali comparse di problemi. Gli studi sull'elettroforesi di Pauling hanno dimostrato la presenza di due versioni dell'Hb, mentre lo studio della familiarità ha anche confermato il carattere ereditario autosomico recessivo della malattia. Purtroppo questi studi sono stati pubblicati solo nella letteratura in lingua inglese. La fisiopatologia della drepanocitosi è rimasta poco chiara, nonostante l'ipotesi del 'circolo vizioso' e il legame dimostrabile all'Hb S. Altri studi attuali evidenziano un'ipossiemia arteriosa cronica in piccole serie di soggetti con drepanocitosi.

Questi dati hanno offerto la base etica per un successivo studio pubblicato nel 1958, rivolto a conoscere la fisiologia del trasporto dell'ossigeno nella drepanocitosi. *Sedici soggetti, con emoglobinopatia confermata dall'elettroforesi, sono stati esposti per 30 minuti all'inalazione di miscele di gas ipossiche con frazione inspiratoria d'ossigeno che vanno dall'8,9 al 16%.*

Questo determina una pressione arteriosa d'ossigeno che va da 6,13 kPa a 3,73 kPa (46-28 mmHg).

Nonostante un'ipossiemia arteriosa media (SD) di 4,41 (0,92) kPa (33,1 mm Hg) e una saturazione dell'Hb del 62,4 (3,5)% durante una serie di esperimenti non si è evidenziata alcuna sintomatologia acuto o cronica in tutti i soggetti. Come ha rilevato Ingram le alterazioni molecolari dell'Hb S previste da Pauling e colleghi e Sproule e colleghi hanno dimostrato in vivo che la ben nota conseguenza di questa anomalia, ***l'ipossia che induce crisi falciforme, non produce necessariamente sintomi acuti.*** I brillanti risultati biochimici di Ingram e Pauling hanno trovato una diffusa attenzione, la dimostrazione più semplice di Sproule è passata in gran parte inosservata, nonostante le implicazioni cliniche chiare e importanti.

Un'ulteriore evidenza che dimostra la capacità delle persone con drepanocitosi di tollerare l'ipossiemia e una forte crisi falciforme, proviene da una serie di osservazioni cliniche. *Soggetti affetti da drepanocitosi allo stadio terminale per lesioni polmonari sopravvivono con un'ipossiemia cronica di base durante le ultime fasi della vita, mentre all'altra estremità dello spettro d'età, sono stati descritti soggetti affetti da drepanocitosi sopravvissuti trascorrendo l'infanzia con cardiopatie congenite cianogene, come la Tetralogia di Fallot e con la comunicazione interventricolare.* L'Hb degli adulti supera la quantità dell'Hb fetale dopo 3-6 mesi di vita extrauterina.

Mentre la Tetralogia di Fallot e la drepanocitosi possono variare molto in gravità, è difficile conciliare la coesistenza anche di lievi varianti di queste anomalie congenite, con il concetto di rischio continuo di precipitazione della circolazione indotta dalla drepanoci-

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

tosì. Più di recente, tre serie di studi retrospettivi osservazionali in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica hanno descritto l'uso di tourniquet con occlusione arteriosa in 37 casi senza causare complicanze drepanocitiche.

E' stata anche descritta la trasfusione accidentale e ripetuta di sangue autologo con emoglobina desaturata, senza l'effetto potenzialmente confondente di una concomitante trasfusione di sangue omologo.

Vi è quindi un'evidenza clinica proveniente da fonti varie e indipendenti che contraddice fortemente la teoria del "circolo vizioso" legato all'anestesia. Al contrario, mancano dati che dimostrano o sostengono l'ipotesi che giustifica il comportamento del trattamento anestesilogico nei 50 anni precedenti. Questo suggerisce che l'aumento perioperatorio delle crisi falcemiche non è la causa delle complicanze della drepanocitosi.

Un modello alternativo

La notevole variabilità delle sedi e delle modalità di comparsa delle complicanze acute della drepanocitosi rendono difficile i tentativi di delineare un meccanismo fisiopatologico unico comune. Tuttavia, un certo numero di problemi può essere comune a molte manifestazioni acute. *Negli ultimi decenni, la maggiore conoscenza dei fluidi e delle caratteristiche di variazione della funzione dell'endotelio vascolare, e la contemporanea evidenza da molti decenni di un danno endoteliale nella drepanocitosi, orienta verso l'endotelio come possibile origine dei sintomi in molti episodi acuti.*

Se le prove contro la teoria del "circolo vizioso" esistono da molto tempo, altrettanto si può dire dei rilievi clinici a favore dell'ipotesi di un'infiammazione vascolare. Nel 1923, Sydenstricker aveva descritto arterie spleniche rigide e tortuose, ma aveva attribuito questi danni vascolari a un infarto splenico e successiva fibrosi. Danni vascolari sono stati evidenziati nella circolazione polmonare nel 1937, ma sono stati attribuiti alle conseguenze di danno d'organo e successiva ipertensione arteriosa. *Nel 1939, Bridgers ha rilevato simili cambiamenti per lunghi tratti nei vasi arteriosi cerebrali, ma senza la presenza di danno d'organo capace di giustificare le modificazioni.*

Queste osservazioni sono state ampiamente ignorate fino alla pubblicazione nel 1972 di una serie di angiografie cerebrali, che dimostravano una diffusa vasculopatia cerebrale.

I danni neurologici della drepanocitosi, così come l'ictus emorragico o infartuale, originano dal danno arterioso cerebrale piuttosto che da danni della drepanocitosi sui vasi venosi.

Allo stesso modo, fu solo nel 1988 che Powars e colleghi pubblicarono uno studio che dimostra che il progressivo danno vascolare polmonare precede, piuttosto che seguire, gli episodi d'infarto polmonare e di crisi falcemiche.

Questo studio ha dimostrato che, come nel cervello, i danni vascolari precedono, piuttosto che seguire gli episodi di crisi falcemiche e d'infarto polmonare.

Il punto chiave del concetto di malattia molecolare di Pauling è che un'unica caratteristica dell'emoglobina mutante è in grado di spiegare tutte le manifestazioni cliniche; e l'emoglobina S è la conditio sine qua non della drepanocitosi.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Nel 1974, è stata descritta un'altra caratteristica specifica dell'emoglobina S; la forma ossigenata ha una struttura molto instabile. Altri ricercatori hanno confermato poco dopo questi risultati.

Queste osservazioni si sono avute nell'ambito di una ricerca sulla natura e sul significato della struttura e della funzione dell'Hb. L'eme è contenuto in una tasca idrofoba della globina che limita la reazione tra l'ossigeno e il ferro e protegge la cellula dai radicali liberi prodotti dai composti del ferro altamente reattivi. Con in mente questo modello, le conseguenze dell'instabilità dell'emoglobina S divennero chiare ai biochimici nel 1980.

L'alterata stabilità dell'Hb determina una rapida rottura della molecola, liberando una gran quantità di ferro tossico e composti dell'eme nella cellula. Inoltre l'auto-ossidazione alterata patologicamente dall'Hb a meta-Hb, produce un'aumentata quantità di emicromi. Questi meccanismi determinano un danno ossidativo diffuso della membrana cellulare, rottura del doppio strato fosfolipidico, distruzione proteica e alterazioni della normale funzione di membrana.

I danni strutturali e funzionali della membrana cellulare determinano alterazioni dell'endotelio e disfunzione con un'adesività aumentata; l'ossidazione degli eritrociti sull'endotelio vascolare determina un danno dell'endotelio e alterazioni funzionali.

Quest'alterata funzione dell'Hb S relativa all'instabilità più che all'insolubilità, scarsamente presa in considerazione, contribuisce a spiegare il legame tra caratteristiche peculiari dell'Hb mutante e l'osservazione clinica di un danno vascolare esteso.

Il concetto di malattia delle "cellule adesive", piuttosto che delle "cellule a falce", sposta l'attenzione dai globuli rossi all'endotelio vascolare. Il significato dell'integrità della parete vascolare sull'emostasi è stato evidenziato da Virchow nel formulare la sua triade nel 1845, mentre l'applicazione della legge di Ohm alla dinamica dei fluidi della circolazione ha evidenziato il ruolo chiave del tono vascolare nel controllo del flusso di sangue.

La scoperta dell'ossido nitrico, come sostanza d'origine endoteliale nel 1987 completa una grande quantità di ricerche sui diversi ruoli dell'endotelio vascolare sull'emostasi, regolazione vasomotoria, e modellamento vascolare.

Questo porta a considerare l'endotelio non come un'interfaccia anatomica passiva tra sangue e parete vasale ma piuttosto come al principale regolatore dell'emostasi vascolare. La scoperta di diversi marker biochimici dell'infiammazione dell'endotelio nei soggetti drepanocitici nel 1980, porta all'idea di una malattia endoteliale infiammatoria cronica dell'endotelio nei soggetti drepanocitici.

Questo concorda con la crescente evidenza d'alterazioni pro-trombotiche nella drepanocitosi, che si manifestano con markers dell'attivazione piastrinica, aumentata produzione di trombina e riduzione della proteina S anticoagulante. Il rilievo di un'alterata fisiologia dell'ossido nitrico nella drepanocitosi, e, subito dopo l'idea che l'inalazione di ossido nitrico potesse avere un ruolo terapeutico, ha stimolato una grande quantità di ricerche sui disturbi dei drepanocitici correlati all'ossido nitrico. I composti liberi d'eme presenti in grande quantità nell'extracellulare, liberati per accelerata degradazione dell'Hb S instabile, si legano in modo forte all'ossido nitrico libero. Un alterato effetto antiossidante dell'ossido nitrico biodisponibile può giocare un nuovo ruolo nella rottura dell'equilibrio tra l'endotelio e l'emostasi vascolare.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Data la scoperta d'alterazioni diffuse in gran parte attribuibili all'instabilità e all'accelerata degradazione dell'Hb S, ci si può chiedere perchè la polimerizzazione dell'Hb S e la falcizzazione degli eritrociti è nei fatti una caratteristica clinicamente significativa della drepanocitosi. La pubblicazione degli effetti dell'ipossia citati in precedenza può essere interpretata come indicativa che la falcizzazione non è importante per la comparsa di complicanze cliniche. *Un altro studio perioperatorio, per esempio, confronta gli effetti della diluizione perioperatoria dell'Hb S con la semplice trasfusione di Hb A rispetto allo scambio di sangue con l'intento di ridurre l'Hb S al 30% di tutta l'Hb. Questo studio evidenzia che, ai livelli di diluizione dell'Hb studiati, non è presente un effetto dose, e che le complicanze acute si hanno frequentemente in entrambi i gruppi nonostante la rimozione del 70% delle cellule falcemiche nel gruppo di sostituzione del sangue.* Tuttavia altre prove cliniche orientano verso l'importanza della falcizzazione. Le malattie talassemiche sono un gruppo d'emoglobinopatie congenite causate dalla mancata sintesi parziale o totale delle catene globiniche α e β . Esse condividono con la drepanocitosi un'accelerata degradazione e distruzione dell'Hb, eccessiva liberazione di ferro libero, aumento dello stress ossidativo e stato d'ipercoagulabilità e danno vascolare diffuso.

Comuni caratteristiche cliniche comprendono l'anemia emolitica cronica, danno polmonare e ipossiemia, progressivi danni neurologici, emorragia intracranica, ictus trombotici, trombosi venosa profonda, occlusione arteriosa, ulcere alle gambe, e ridotta speranza di vita. Altre anemie emolitiche croniche ereditarie, come la sferocitosi ereditaria, l'emoglobinuria parossistica notturna, determinano emolisi associate a danno vascolare e complicazioni cliniche simili. Al contrario, le caratteristiche classiche della drepanocitosi, crisi dolorose e alcuni tipi di crisi polmonari acute sono complicanze patognomoniche. Questo suggerisce che un'unica caratteristica dell'Hb S, presumibilmente la desaturazione che induce la polimerizzazione, con successiva gelificazione e falcemizzazione delle cellule, è essenziale per lo sviluppo di questa particolare sindrome clinica.

Le conoscenze biochimiche dell'emostasi e della regolazione vasomotoria sono aumentate notevolmente.

Sebbene la sequenza d'eventi che conducono all'ischemia e all'occlusione vasale resta oscura, l'attivazione dell'endotelio, espressione di molecole adesogene e trombogene sulla membrana delle cellule endoteliali, è probabilmente il meccanismo chiave. Lo stress chirurgico, l'infezione, e probabilmente il danno ischemico microvascolare da ri-perfusione sono i trigger dell'attivazione dell'endotelio.

Le modificazioni dell'endotelio possono essere determinate da fattori umorali o dalle citochine infiammatorie come il tumor necrosis factor, le interleuchine, l'interferone γ , la trombina, il fattore di crescita dell'endotelio vascolare e l'istamina. L'alterazione acuta della liberazione periferica dell'ossido nitrico biodisponibile, che è vasodilatatore, con proprietà antitrombogena, è un'altra possibile via di trigger. Il legame dei globuli bianchi attivati all'endotelio o un'aumentata adesione degli eritrociti falcemici mediata dalla fibronectina plasmatica o dalla trombospondina liberata dalle piastrine attivate, può inoltre stimolare le modificazioni infiammatorie. Queste diverse vie conducono a un'aumentata liberazione da parte dell'endotelio di molecole che favoriscono l'adesività cellulare come la molecola 1 e il CD-36. Queste molecole aumentano il legame endote-

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

lio-eritrociti che può ostacolare il flusso del sangue e alterare l'ossigenazione dei tessuti. Il deposito di fibrina e di piastrine insieme all'adesione di globuli bianchi può ulteriormente aumentare le alterazioni endoteliali. E' anche alterata la regolazione del bilancio tra vasodilatazione/vasocostrizione e coagulazione/anticoagulazione, conducendo all'ischemia, occlusione vasale e dolore. L'occlusione vasale probabilmente è dovuta non ad una fluttuazione acuta della falcemizzazione, ma piuttosto a modificazioni cellulari, plasmatiche, componenti vascolari cronicamente disturbate, dell'emostasi e della regolazione vasomotoria. La falcemizzazione è un evento secondario più che l'elemento che scatena l'occlusione vasale.

Una nota aggiuntiva deve essere apportata al modello vasoocclusivo delle crisi dolorose giacché la distribuzione sorprendentemente simmetrica delle crisi dolorose, non si può spiegare sulla base della sola vaso-occlusione.

In linea di principio, disfunzioni autoimmuni possono svolgere un ruolo importante nello sviluppo di sintomi simmetrici. Sebbene sia noto che nella drepanocitosi sono presenti alterazioni immunologiche, il ruolo dei disturbi autoimmuni nello sviluppo del dolore acuto e cronico ha ricevuto finora relativamente scarsa attenzione. Il concetto d'infiammazione cronica vascolare è quindi un modello incompleto, che può servire come quadro di riferimento per studi più specifici della fisiopatologia delle varie caratteristiche della malattia.

Misure anestesiolgiche profilattiche

Un nuovo modello fisiopatologico ha diverse implicazioni presenti e future nel trattamento anestesiolgico. Un approccio anestesiolgico orientato alla drepanocitosi, basato soprattutto sull'estrapolazione di studi in vitro, deve essere valutato in modo critico per la sua efficacia e per gli effetti collaterali. Il trattamento perioperatorio comunemente raccomandato comprende una preliminare trasfusione d'eritrociti, idratazione aggressiva e l'evitare l'ipossiemia, l'ipotermia e l'acidosi.

Evitare la crisi falcemica

Evitare l'ipossiemia rappresenta l'obiettivo chiave nel trattamento della drepanocitosi. *La premedicazione e l'analgesia con oppioidi è stata tradizionalmente utilizzata con notevole attenzione nella drepanocitosi per le problematiche relative alla depressione respiratoria, l'ipossia, e la falcizzazione. Tuttavia i soggetti affetti da drepanocitosi presentano un intenso stress psicologico come risultato dell'effetto di una malattia cronica, incurabile, scarsamente compresa e da ultimo mortale. **Non somministrare l'ansiolitico può essere inopportuno se è necessario in un soggetto ansioso e spaventato.** Allo stesso modo, vi è un elevato livello di tolleranza agli analgesici in soggetti con episodi ricorrenti di crisi dolorose intense. Mentre un'analgesia regionale come l'epidurale può essere una scelta molto efficace per l'anestesia chirurgica o per il controllo del dolore durante una crisi dolorosa, dosi elevate d'oppioidi sono spesso il supporto principale dell'analgesia. **Il rifiuto d'adequate dosi di potenti analgesici, a causa di un'eccessi-***

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

va preoccupazione per i potenziali rischi di un aumento della falcizzazione può produrre sofferenze eccessive e inutili.

Le complicanze ortopediche sono comuni nella drepanocitosi, per questo l'uso del tourniquet che occlude l'arteria è stato considerato una controindicazione perché determina ipossia locale, acidosi e stasi venosa. Tuttavia dati pubblicati a conferma di questo rischio teorico non ce ne sono, mentre in una piccola serie di 37 pazienti l'uso del tourniquet si è rilevato senza complicanze. C'è stato un episodio di dolore osseo, ma si è verificato 7 giorni dopo l'uso del tourniquet, non è chiaro se il tourniquet sia stata la causa scatenante.

Se i dati clinici pubblicati sono inadeguati per una valutazione definitiva della sicurezza del tourniquet, esistono comunque studi che indicano che la drepanocitosi non è una controindicazione assoluta all'occlusione arteriosa. Un'errata considerazione sul significato della falcizzazione può quindi comportare l'esclusione ingiustificata di trattamenti utili e necessari. Anche se le crisi falcemiche perioperatorie sono state storicamente sovrastimate, il medico non può permettersi di non essere attento all'ipossiemia.

Alcuni pazienti con la drepanocitosi presentano un'alterata capacità di trasporto dell'ossigeno per la presenza di un danno polmonare, diffuse macro e microvasculopatie, aumento della viscosità del sangue, anemia, alterata regolazione vascolare e disturbi nella liberazione d'ossido nitrico. Essi possono disporre di riserve limitate in grado di aumentare ulteriormente la disponibilità di ossigeno. Inoltre l'ipossiemia acuta può indurre un'attivazione endoteliale o una più intensa risposta proinfiammatoria, probabilmente un fattore trigger nella comparsa acuta di complicazioni della drepanocitosi.

Parimenti questo modello può spiegare alcune parti della risposta clinica paradossale della drepanocitosi all'esposizione di ipossie subacute moderate durante le ascensioni rapide in altitudine o ai voli aerei prolungati, rispetto all'assenza di complicanze in risposta all'ipossia acuta breve o all'ipossia cronica. E' noto che le salite ad alta quota e i voli sono fattori scatenanti le crisi dolorose falcemiche. La salita verso l'alto mette in moto uno stress adattativo nell'endotelio vascolare che, regolando il flusso di sangue è una delle chiavi di regolazione della disponibilità d'ossigeno.

Un'alterazione della capacità adattativa a uno stress ipossico prolungato può verosimilmente giocare un ruolo nella comparsa dei sintomi. **Poiché l'effetto preciso dell'ipossia nella drepanocitosi non è chiaro, evitare l'ipossiemia è il principale obiettivo del trattamento anestesilogico per tutti i pazienti. L'anestesista deve somministrare ossigeno supplementare a mantenere l'ossigenazione tissutale vicino al valore basale preoperatorio come comportamento standard d'assistenza.**

Evitare le esacerbazioni falcemiche

Il supposto danno dell'acidosi si basa su studi in vitro che dimostrano un'aumentata falcizzazione con la riduzione del pH, anziché su studi clinici definitivi. **Non è chiaro se, in pratica, le complicanze della drepanocitosi sono il risultato di disturbi dell'equilibrio acido-base o di disordini sottostanti che producono acidosi. Durante il 1960 e il 1970, l'alcali-**

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

nizzazione con sodio bicarbonato è stata per breve periodo in voga, ma la pratica è stata abbandonata quando non è stato dimostrato alcun vantaggio.

Diluizione intracellulare dell'Hb

*Si è ipotizzato che la disidratazione intracellulare possa costituire un fattore precipitante delle complicanze della drepanocitosi basandosi sul fatto che la disidratazione intracellulare aumenta la concentrazione di Hb e di conseguenza la frequenza di falcizzazione. Vi sono pochi studi clinici osservazionali che confermano quest'ipotesi e nessuno studio pubblicato che valuta l'effetto dell'idratazione aggressiva sulla riduzione dell'incidenza postoperatoria delle complicanze della drepanocitosi. **La disidratazione delle cellule falcemiche e conseguente falcizzazione in vivo è il risultato di modificazioni patologiche della membrana cellulare piuttosto che di un gradiente osmotico passivo. L'ospedalizzazione prolungata per l'idratazione pre e postoperatoria è quindi un disagio e un costo con benefici scarsi o assenti, mentre il monitoraggio della pressione venosa centrale ha scarsa importanza se si escludono le necessità per l'intervento chirurgico e il grado d'insufficienza renale.***

Diluizione delle cellule falcemiche

L'uso profilattico preoperatorio di trasfusione di globuli rossi nel sangue resta un comportamento controverso. Se la falcizzazione degli eritrociti è un evento fisiopatologico centrale con sintomi acuti, la diluizione delle cellule falcemiche con Hb normale A dovrebbe ridurre le complicanze. Se le complicanze della drepanocitosi sono un'esacerbazione del danno infiammatorio vascolare cronico, il ricorso alla diluizione acuta dei globuli rossi è meno giustificabile. *L'uso della trasfusione profilattica eritrocitaria per prevenire le complicanze della drepanocitosi è stato suggerito la prima volta in case report pubblicati nel 1958 e nel 1963. Una pratica più aggressiva prevede la sostituzione dei globuli rossi, con la rimozione dal sangue del paziente degli eritrociti falcemici sostituiti con altri normali. L'uso profilattico di trasfusioni per molti interventi si è diffuso nel Nord America tra il 1970 e il 1980 nonostante non ci fossero studi controllati che ne dimostrassero l'efficacia. Un ampio studio prospettico randomizzato pubblicato nel 1995 confrontava una terapia trasfusionale aggressiva che prevedeva l'uso di sostituzione di sangue al fine di ridurre la percentuale di Hb S al 30%, con una terapia trasfusionale conservativa utilizzando una semplice trasfusione per ridurre la percentuale di Hb S al 30%. Gli interventi eseguiti sono stati in gran parte a basso rischio come la riparazione di un'ernia o la chirurgia delle estremità distali, o a rischio intermedio come la laparotomia o la chirurgia ortopedica maggiore. Gli interventi ad alto rischio come i bypass cardiopolmonari o le craniotomie non sono stati valutati estesamente. **Lo studio non evidenzia alcun vantaggio con le tecniche trasfusionali più aggressive, mentre evidenzia una maggiore incidenza di complicanze trasfusionali con la strategia trasfusionale aggressiva.** Le complicanze della drepanocitosi si sono manifestate con una frequenza identica in entrambi i gruppi di controllo. *Lo studio non è stato in grado di evidenziare un effetto proporzionale al trattamento, mentre ha rilevato una maggiore frequenza di complicanze iatrogene. Lo studio non aveva un gruppo di pazienti non trasfusi, giacché**

Da: Anaesthesia for peculiar cells—a century of sickle cell disease. Br J Anaesth 95 (3): 287–99 (2005)

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

secondo gli autori il rischio di non trasfondere i pazienti era troppo grande. Gli autori ritengono che il target trasfusionale sia un valore dell'Ht del 30%.

Altri autori hanno posto in dubbio la necessità di ricorrere sempre alla pratica trasfusionale. *Per gli interventi di chirurgia minore a basso rischio, soggetti giovani, o con scarsi sintomi di drepanocitosi, il rischio di complicanze drepanocitiche postoperatorie è basso.*

In queste condizioni il costo del rischio della trasfusione può essere maggiore dei potenziali benefici. Nei soggetti sottoposti a interventi più invasivi, l'efficacia della trasfusione rimane poco chiara. Alcuni studi hanno suggerito un beneficio, mentre altri non sono stati in grado di evidenziare un effetto positivo. Tuttavia questi studi hanno notevoli limitazioni per le piccole dimensioni, il carattere retrospettivo, l'assenza di randomizzazione, la confusione nella definizione delle complicanze della drepanocitosi, la non uniformità degli interventi chirurgici e delle popolazioni studiate e le diversità di tecniche anestesologiche e chirurgiche adottate.

Non sono disponibili studi prospettici randomizzati che pongono a confronto l'efficacia della diluizione delle cellule falciformi con la trasfusione rispetto a una strategia non trasfusionale. Poiché la trasfusione per interventi minori non è indicata, una valutazione definitiva dell'efficacia della trasfusione per interventi più aggressivi è difficile da ottenere. Sebbene la prima descrizione della craniotomia per resezione di un aneurisma intracerebrale nel 1965, non descriva il ricorso alla sostituzione del sangue, in seguito nel 1970 è stata utilizzata una strategia aggressiva di diluizione delle cellule falciformi, e questa tecnica ha avuto un'ampia diffusione negli interventi neurochirurgici nei 30 anni successivi.

La logica della diluizione profilattica delle cellule falciformi per prevenire la falcizzazione venosa durante la craniotomia è stata posta in dubbio nel 2000, quando è stato rilevato che la patologia cerebrovascolare indotta dall'Hb S è di tipo danno arterioso e non un'occlusione venosa. Analogamente il razionale nell'uso routinario della strategia di sostituzione del sangue in corso di chirurgia cardiaca, iniziata nella descrizione dei primi casi nel 1960, descrive il ricorso alla sostituzione del sangue per prevenire l'ipotetico danno falcemico nel circuito del bypass cardiopolmonare. Per ironia, in alcuni casi questi circuiti artificiali erano utilizzati per interventi di riparazione di cardiopatie congenite come la Tetralogia di Fallot che determina la comunicazione destra-sinistra e falcizzazione importante in vivo. Nel 1998, uno studio del Gana descrive due casi di bypass cardiopolmonare senza trasfusione pre e intraoperatorie superando tre decenni di credenze teoriche relative all'anestesia per chirurgia cardiaca nei drepanocitici.

Gli interventi di chirurgia cardiaca e neurochirurgia possono essere eseguiti senza o con piccole quantità di trasfusioni. Tuttavia non sono disponibili studi controllati per valutare il ruolo delle trasfusioni per prevenire le complicanze falcemiche dopo interventi ad alto rischio. L'impatto clinico della trasfusione profilattica tuttavia rimane poco chiaro nella popolazione chirurgica.

Gli interventi di chirurgia cardiaca e neurochirurgia possono essere eseguiti senza o con piccole quantità di trasfusioni. Tuttavia non sono disponibili studi controllati per valutare il ruolo delle trasfusioni per prevenire le complicanze falcemiche dopo interventi ad alto rischio. L'impatto clinico della trasfusione profilattica tuttavia rimane poco chiaro nella popolazione chirurgica.

Gli interventi di chirurgia cardiaca e neurochirurgia possono essere eseguiti senza o con piccole quantità di trasfusioni. Tuttavia non sono disponibili studi controllati per valutare il ruolo delle trasfusioni per prevenire le complicanze falcemiche dopo interventi ad alto rischio. L'impatto clinico della trasfusione profilattica tuttavia rimane poco chiaro nella popolazione chirurgica.

Gli interventi di chirurgia cardiaca e neurochirurgia possono essere eseguiti senza o con piccole quantità di trasfusioni. Tuttavia non sono disponibili studi controllati per valutare il ruolo delle trasfusioni per prevenire le complicanze falcemiche dopo interventi ad alto rischio. L'impatto clinico della trasfusione profilattica tuttavia rimane poco chiaro nella popolazione chirurgica.

Alloimmunizzazione

Il danno da reazioni trasfusionali nella drepanocitosi è stato descritto sin dal 1940, mentre la scoperta dell'alloimmunizzazione e dei problemi trasfusionali nel periodo perioperatorio sono stati evidenziati solo nel 1990. *L'alloimmunizzazione, la comparsa di anticorpi (Ab) di gruppi del sangue non-ABO, è molto frequente nella popolazione drepanocitica.* Il

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

motivo è poco chiaro ma può essere correlate alle alterazioni immunologiche prodotte dalle modificazioni della distribuzione delle proteine delle membrane eritrocitarie, alterazioni spleniche, e rottura dell'endotelio vascolare. *Gli alloanticorpi possono rendere problematiche le successive prove crociate per possibili trasfusioni future salvavita.* Le reazioni trasfusionali si associano con ictus, crisi dolorose, e insufficienza respiratoria acuta. **L'incidenza dell'alloimmunizzazione può essere ridotta estendendo le prove crociate agli antigeni dei sottogruppi Rh, Kell e Lewis, le fonti più comuni d'immunizzazione antigenica. L'estensione delle prove crociate verso questi antigeni peraltro deve essere eseguita di routine nei soggetti drepanocitici. L'evitare le trasfusioni per condizioni non chiare e non provate quando è possibile, rappresenta tuttavia la strumento più efficace per prevenire le complicanze trasfusionali.**

Ipotermia

E' stato ipotizzato che l'ipotermia è un trigger perioperatorio delle complicanze della drepanocitosi, ma questo si base su *estrapolazioni di un gruppo relativamente piccolo di osservazioni fuori dall'ospedalizzazione.* **Non ci sono pubblicazioni che dimostrano un legame diretto tra ipotermia perioperatoria e complicanze della drepanocitosi. I meccanismi delle crisi apparentemente indotte dall'ipotermia non sono noti, sebbene sia stato ipotizzato che un'esagerata vasocostrizione è un fattore che vi contribuisce.** L'ipotermia iatrogena può essere necessaria durante gli interventi neurochirurgici e di cardiocirurgia e non c'è evidenza clinica che questa deve essere evitata nei pazienti drepanocitici. Se la vasocostrizione è un fattore chiave, ci si può aspettare che la vasodilatazione che si associa all'anestesia profonda che si realizza durante questi interventi, sia protettiva. **In generale, il mantenimento della normotermia è uno standard di base della pratica anestesologica e deve essere uno scopo importante nei soggetti drepanocitici, come in generale in tutta la popolazione chirurgica.**

Trattamento delle complicanze

L'anestesista con esperienza specialistica nel trattamento del dolore, ventilazione, e cure intensive può giocare un ruolo nel trattamento delle complicanze della drepanocitosi come le crisi dolorose e la falcizzazione.

Crisi dolorose

Episodi acuti ricorrenti di dolore, tipicamente nelle ossa lunghe, vertebre e addome sono le espressioni caratteristiche della drepanocitosi. Il dolore osseo è peraltro aumentato dall'ischemia e dall'infarto del midollo o della corticale, mentre il dolore addominale può essere causato da disfunzioni addominali, infarto di organi o delle costole. **Il trattamento del dolore si basa sulla sede e gravità del dolore e deve essere eseguito utilizzando scale analoghe. Gli analgesici per os possono essere sufficienti per crisi dolorose minori mentre gli oppioidi come la morfina, l'idromorfone, la petidina o il fentanyl sono necessari per il controllo del dolore intenso.**

L'analgesia controllata dal paziente per via endovenosa con analgesia di base con, a richiesta, l'infusione o la somministrazione con cerotto transdermico di fentanyl è il modo

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

migliore di somministrazione. Devono essere prese precauzioni per l'accumulo di norpeptidina, prodotto del metabolismo, soprattutto nei pazienti con alterata funzione renale, ridotta soglia convulsivante secondaria a malattie cerebrovascolari, o alla tolleranza agli oppioidi in conseguenza di richieste analgesiche ripetute. La tolleranza agli oppioidi può rappresentare un problema importante in alcuni pazienti che hanno in precedenza fatto uso di grandi quantità d'oppioidi. Analgesici di supporto come il paracetamolo o i FANS hanno un effetto di risparmio degli oppioidi e devono essere somministrati insieme agli oppioidi per migliorare l'analgesia e ridurre gli effetti collaterali. Dosi elevate di metilprednisolone possono ridurre la richiesta di oppioidi probabilmente mediante una riduzione dell'edema del midollo e la pressione sulla corticale ossea; tuttavia si è rilevata una maggiore intensità del dolore con la sospensione degli steroidi. **L'anestesia regionale come anche un blocco nervoso periferico o l'analgesia epidurale sono alternative molto efficaci o sistemi complementari di controllo del dolore.** Sebbene siano stati utilizzati un'idratazione aggressiva e la somministrazione supplementare di ossigeno, non è chiara se apportano dei vantaggi alle crisi dolorose non complicate. La trasfusione di globuli rossi non è indicata in assenza di complicanze. Le crisi dolorose acute, precipitate da embolia grassa per infarto del midollo sono una complicanza dannosa di una crisi ossea dolorosa. Un'analgesia efficace, una mobilitazione precoce, una ginnastica respiratoria, e uno stretto e regolare controllo e monitoraggio del polmone possono essere efficaci nella prevenzione e nella rilevazione di problemi respiratori durante le crisi dolorose.

Sindrome toracica acuta (ACS)

ACS si definisce come la comparsa di una nuova infiltrazione lobare nella radiografia del torace, atelettasie escludenti associate a febbre maggiore di 38,5 °C, insufficienza respiratoria e dolore toracico. Un gruppo eterogeneo di fattori precipitanti può innescare questa sindrome di danno polmonare acuto associato alla drepanocitosi in ambito non ospedaliero, e la modalità precisa di profilassi e del trattamento dell'ACS non è chiara. **L'incidenza dopo interventi chirurgici più invasivi come la chirurgia addominale o di protesi articolari è di circa il 10–15%. L'ACS si manifesta tipicamente 2 o 3 giorni dopo l'intervento.** Il danno vascolare polmonare, evidenziato da un'immagine toracica alterata alla radiografia del torace o da ipertensione polmonare (diagnosticata dall'ecodoppler cardiaco) si associa a un'aumentata incidenza di ACS e di morte improvvisa in ambito comunitario. Analogamente il danno vascolare è probabilmente un fattore di rischio per la comparsa postoperatoria d'ACS. Le atelettasie postoperatorie si associano ad ACS e, una toilette polmonare aggressiva postoperatoria di routine, può ridurre l'incidenza. **Come in una crisi dolorosa da falcizzazione, la mobilitazione, un buon controllo del dolore chirurgico, la ginnastica respiratoria con incentivazione del volume, la fisioterapia e l'attenzione alla funzione polmonare possono essere importanti nella prevenzione delle complicanze polmonari postoperatorie nei drepanocitici. Il trattamento dell'ACS richiede un'ossigenazione supplementare e un supporto ventilatorio secondo l'indicazione della gravità della compromissione respiratoria e all'estensione del coinvolgimento polmonare.**

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Questo danno reattivo delle vie aeree è presente in più della metà dei pazienti affetti da drepanocitosi, e devono essere usati i broncodilatatori se si sospetta un broncospasmo. Si è visto che il desametasone per via endovenosa riduce la gravità dell'ACS nei bambini, e può rappresentare un possibile vantaggio nell'ACS postoperatoria. La polmonite può innescare e complicare l'ACS; in caso d'infezione è indicata la terapia antibiotica associando cefalosporine ed eritromicina. La correzione dell'anemia con le trasfusioni migliora l'ossigenazione arteriosa se l'ACS determina ipossiemia; questo può migliorare la prognosi sebbene questa impressione non sia il frutto di studi rigorosi. I pazienti che possono trarre un particolare beneficio sono quelli con anemia grave, trombocitopenia o interessamento multilobare. Il livello di sostituzione degli eritrociti resta poco chiaro, e questo intervento deve essere riservato ai casi gravi. La pressione positiva continua delle vie aeree o la ventilazione meccanica, se indicata, deve essere iniziata se compare insufficienza respiratoria.

Attenzione pratica

Un approccio appropriato della drepanocitosi comporta diverse implicazioni senza un sicuro beneficio. Il principio filosofico su cui è imperniata la pratica medica è basato sulla massima "primum non nocere", innanzitutto non fare danni. Il clinico dovrebbe orientarsi a mettere in atto una pratica anestesiológica basata su criteri anestesiológicos standardizzati e universalmente accettati, piuttosto che adottare tecniche pericolose ma non dimostrate. **Piuttosto che vedere il problema come casuale esacerbazione di falcizzazione, l'anestesista deve affrontare la malattia come una vasculopatia cronica progressiva. Questo approccio permette una migliore comprensione dei danni silenti ma insidiosi nel cervello, nei reni e nei polmoni. Questo permette una più accurata valutazione preoperatoria, con una migliore conoscenza dei possibili danni d'organo perioperatorio nei singoli pazienti.**

Anestesia: i prossimi 50 anni

La consapevolezza che le alterazioni dell'anemia falciforme vanno al di là delle conseguenze immediate di una falcizzazione dei globuli rossi suggerisce per il futuro la possibilità di nuovi interventi profilattici e terapeutici.

Steroidi

Un approccio della drepanocitosi come una condizione infiammatoria cronica implica un ruolo profilattico dei farmaci antiinfiammatori. Il concetto d'asma grave come un processo infiammatorio piuttosto che un problema isolato della reattività delle vie aeree, per esempio, ha portato a un efficace uso profilattico di steroidi per i casi gravi nel perioperatorio. **L'esperienza limitata suggerisce un ruolo degli steroidi per il trattamento delle complicanze della drepanocitosi e questa classe di farmaci potrebbe rivelarsi efficace nella profilassi per il trattamento chirurgico del paziente.**

Tuttavia il ruolo profilattico degli steroidi in questo momento resta una scelta interessante ma ancora speculativa.

Da: Anaesthesia for peculiar cells—a century of sickle cell disease. Br J Anaesth 95 (3): 287–99 (2005)

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Eparina

L'eparina sottocute è ormai uno standard di profilassi accettato contro la trombosi venosa postoperatoria nella maggior parte dei pazienti chirurgici. **Stante la tendenza protrombotica dei pazienti drepanocitici, l'eparina postoperatoria può essere un semplice poco costoso ed efficace intervento profilattico rispetto a molte complicanze della drepanocitosi.** Uno studio perioperatorio controllato definitivo su questa ipotesi deve essere difficile da realizzare, poiché la sospensione di un farmaco ritenuto efficace contro la trombosi venosa profonda potrebbe essere immorale.

Ossido nitrico

Il ruolo dell'inalazione dell'ossido nitrico nel trattamento delle crisi dolorose acute è oggetto di studio. I primi dati suggeriscono che l'inalazione d'ossido nitrico può ridurre le richieste d'analgescico durante le crisi dolorose.

Conclusione

La drepanocitosi è citata come esempio classico di malattia di origine molecolare che determina la comparsa di diverse manifestazioni come conseguenza di un unico errore genetico. **La storia anestesologica di questa malattia può essere vista come l'illustrazione di una pratica medica diffusa e potenzialmente dannosa basata su un errore importante sulla formulazione concettuale della malattia.** L'anomalia particolare dei globuli rossi umani e delle conseguenze cliniche è stata descritta la prima volta 100 anni fa, mentre **il concetto di trattamento centrato sulla prevenzione delle crisi falcemiche è iniziato 50 anni fa. Da allora le evidenze cliniche dimostrano che la drepanocitosi è una malattia caratterizzata da un progressivo danno infiammatorio vascolare, piuttosto che una semplice precipitazione di eritrociti per una crisi falcemica.** La lezione della storia anestesologica della drepanocitosi nel secolo passato dimostra l'importanza dell'evidenza obiettiva nella conferma di un'ipotesi credibile. Sebbene la nostra ipotesi sulla drepanocitosi sembri verosimile, il suo impatto sul futuro trattamento anestesologico dovrà essere guidato dai dati empirici. **Attualmente il trattamento anestesologico della drepanocitosi deve basarsi sui fondamenti della pratica anestesologica.**