



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze
Struttura complessa di Pediatria

ESPERIENZA DI AUDIT CLINICO IN
PNEUMOLOGIA PEDIATRICA:
ANDAMENTO DELLA FUNZIONE POLMONARE NEI
BAMBINI CON DREPANOCITOSI E NECESSITÀ DI
MONITORAGGIO PERIODICO

RELATRICE:
PROF.SSA FRANCESCA MAROTTI

CORRELATORE:
DOTT. GIOVANNI PALAZZI

TESI DI LAUREA DI:
SOFIA GUERCIO

Anno accademico 2025-2026

INDICE

INTRODUZIONE	2
AUDIT CLINICO	2
MALATTIA DELLE CELLULE FALCIFORMI	4
DEFINIZIONE	4
EPIDEMIOLOGIA	4
EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA	5
MANIFESTAZIONI CLINICHE	10
DIAGNOSI E TRATTAMENTO	11
MANIFESTAZIONI POLMONARI	11
SPIROMETRIA NEL PAZIENTE PEDIATRICO	23
OBIETTIVI DELLO STUDIO	28
MATERIALI E METODI	29
RISULTATI	31
DISCUSSIONE	41
CONCLUSIONI	49
BIBLIOGRAFIA	51

INTRODUZIONE

AUDIT CLINICO

Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) definisce l'audit clinico come un processo sistematico orientato al miglioramento della qualità delle cure erogate e degli esiti clinici, fondato sul confronto tra le prestazioni sanitarie effettivamente fornite e criteri di riferimento espliciti e predefiniti. Tale confronto consente di identificare le aree di scostamento rispetto agli standard attesi, di pianificare e attuare interventi correttivi mirati e di verificarne successivamente l'efficacia attraverso un monitoraggio strutturato. (1)

È fondamentale non confondere l'audit clinico con la ricerca scientifica: le due attività, pur condividendo un approccio metodico basato sulla raccolta e l'analisi dei dati, perseguono finalità distinte. La ricerca clinica ha come obiettivo la produzione di nuova conoscenza in ambiti incerti o inesplorati, definendo ciò che costituisce la buona pratica. L'audit, al contrario, presuppone che tali standard siano già noti e si propone di valutare in che misura la pratica corrente li rispetti, individuando le eventuali lacune da colmare. (2)

Le radici storiche dell'audit clinico affondano nel periodo della Guerra di Crimea (1853-1856), quando l'infermiera britannica Florence Nightingale, dimostrò per la prima volta come il monitoraggio sistematico dei dati clinici potesse tradursi in un miglioramento concreto e misurabile degli esiti di salute, applicando quello che può essere considerato un vero e proprio metodo scientifico. In particolare, il suo metodo permise l'abbattimento della mortalità tra i soldati ricoverati negli ospedali da campo attraverso l'introduzione di rigide norme igienico-sanitarie. I risultati del lavoro svolto vennero validati da una capillare raccolta e analisi dei dati configurandosi come un primitivo approccio all'indagine statistica. (2)

L'audit clinico trova la sua massima utilità nei contesti in cui esiste un divario reale e colmabile tra la pratica clinica corrente e gli standard di riferimento. Le condizioni necessarie affinché un audit sia appropriato e produttore includono: la presenza di un gap misurabile tra prassi esistente e prassi ottimale, la concreta realizzabilità delle modifiche organizzative o cliniche richieste e la disponibilità di standard di riferimento chiari e validati. (2)

In assenza di queste premesse, l'audit rischia di diventare un esercizio puramente descrittivo, privo di ricadute operative. Quando correttamente implementato, l'audit clinico genera vantaggi che si estendono a tutti i livelli del sistema sanitario e che coinvolgono pazienti, operatori sanitari ed istituzioni attraverso il miglioramento della qualità dei servizi

erogati e della gestione delle risorse, una maggiore attenzione verso le esigenze del paziente, lo sviluppo di linee guida o protocolli locali e la riduzione degli errori. (2)

L'audit clinico non è un'attività episodica, ma un processo ciclico e iterativo, strutturato in fasi sequenziali che, una volta completate, si ripetono per garantire un miglioramento continuo e sostenibile. Le tappe fondamentali del ciclo possono essere così schematizzate:

1. Identificazione del tema e definizione degli standard: selezione dell'area clinica da esaminare e individuazione dei criteri di riferimento rispetto ai quali valutare la pratica corrente;
2. Raccolta e analisi dei dati: rilevazione sistematica delle informazioni cliniche e confronto con gli standard predefiniti per quantificare l'eventuale scostamento;
3. Riflessione sui risultati e pianificazione del cambiamento: interpretazione critica dei dati emersi e definizione condivisa di un piano di miglioramento con le figure professionali coinvolte;
4. Implementazione degli interventi correttivi: messa in atto delle modifiche concordate a livello individuale, di team o organizzativo;
5. Re-audit: ripetizione della raccolta dati per verificare l'efficacia degli interventi introdotti e misurare il grado di miglioramento raggiunto. (3)

Il presente lavoro utilizza lo strumento dell'audit clinico per evidenziare come un monitoraggio pneumologico regolare sia un requisito essenziale nel percorso terapeutico dei bambini affetti da drepanocitosi. Le manifestazioni polmonari della patologia, infatti, sono molteplici e tra di esse emergono anche le alterazioni della funzionalità polmonare.

MALATTIA DELLE CELLULE FALCIFORMI

DEFINIZIONE

Il termine “malattia delle cellule falciformi” (Sickle Cell Disease- SCD) fa riferimento alla conformazione assunta dalle emazie in un gruppo di emoglobinopatie ereditarie accomunate dalla sintesi di una variante emoglobinica patologica che, in particolari condizioni biochimiche, va incontro a polimerizzazione causando la trasformazione morfologica dei globuli rossi (4). Gli eventi ischemici e flogistici innescati dall’occlusione microcircolatoria conseguente alla ridotta deformabilità eritrocitaria, conducono nel tempo a danni parenchimali cronici che compromettono la funzionalità d'organo, incrementando sensibilmente i tassi di morbilità e riducendo l'aspettativa di vita dei pazienti (5).

EPIDEMIOLOGIA

I dati del *Global Burden of Disease* evidenziano un trend epidemiologico in crescita caratterizzato da un incremento della prevalenza del 41,4% tra il 2000 ed il 2021, con un passaggio da 5,46 a 7,74 milioni di casi (6). Anche le stime riferite all’incidenza annua dei casi di omozigosi per l’allele HbS sembrerebbero riflettere tale tendenza: essa nel 2017 ammontava a circa 300.000 nuovi soggetti ma si pensa che sia destinata ad aumentare a 400.000 entro il 2050 (7).

La disomogeneità della distribuzione geografica, che interessa prevalentemente l'Africa sub-sahariana, il Mediterraneo, il Medio Oriente e l'India, riflette il vantaggio selettivo offerto dall'eterozigosi nei confronti della malaria severa (7). L'impatto clinico rimane tuttora critico nelle aree endemiche, dove l'OMS stima che la drepanocitosi contribuisca al 15% della mortalità nei bambini di età inferiore ai 5 anni (5).

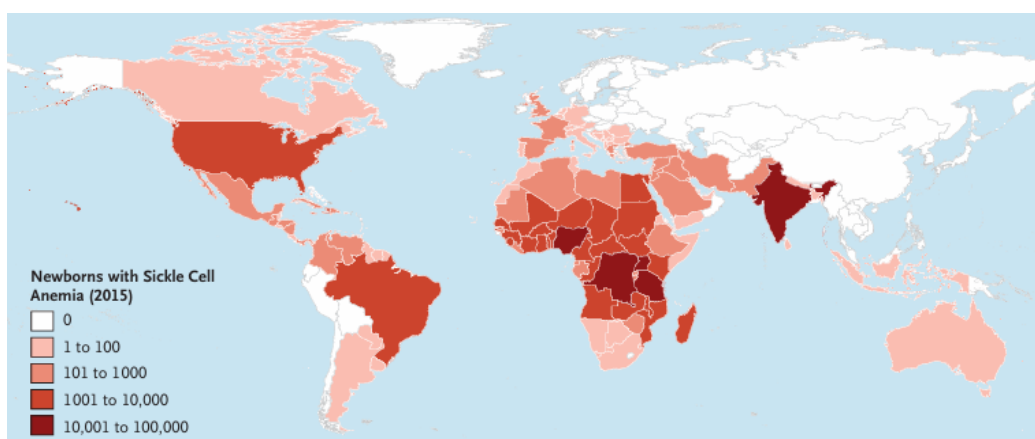


Figura 1 (7)

EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

L'origine genetica della patologia risiede in una mutazione puntiforme (sostituzione dell'adenina con la timina, GAG → GTG) a carico del sesto codone dell'esone 1 del gene *HBB*, localizzato sul cromosoma 11. Ciò si traduce a livello amminoacidico con la sostituzione dell'acido glutammico con la valina nella catena β -globinica, portando alla sintesi dell'emoglobina S (HbS), un tetramero composto da due catene α normali e due catene β mutate. (8)

I soggetti eterozigoti (*Trait* falcemico) risultano generalmente asintomatici ma fungono da portatori sani dell'allele mutato delineando un modello di trasmissibilità genetica di tipo autosomico recessivo (4). Al contrario, l'omozigosi (HbSS) configura il fenotipo clinico più severo dell'anemia falciforme (9).

La co-ereditarietà dell'HbS con altre mutazioni della β -globina possono dare origine ad ulteriori varianti genotipiche comprese tra i diversi quadri di SCD. Tra tali mutazioni ricordiamo quelle correlate ad HbC, HbD-Los Angeles o le β -talassemie, che possono modulare significativamente il decorso clinico e la prognosi del paziente. (10)

Characteristics	
Severe sickle-cell disease	
HbS/S ($\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}/\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$); sickle-cell anaemia	The most common form of sickle-cell disease
HbS/ β^0 thalassaemia	Most prevalent in the eastern Mediterranean region and India ¹⁴
Severe HbS/ β^+ thalassaemia	Most prevalent in the eastern Mediterranean region and India; 1–5% HbA present ¹⁴
HbS/OArab ($\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}/\beta^{121}\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$)	Reported in north Africa, the Middle East, and the Balkans; relatively rare ¹⁴
HbS/D Punjab ($\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}/\beta^{121}\text{Glu}\rightarrow\text{Gln}$)	Predominant in northern India but occurs worldwide ¹⁴
HbS/C Harlem ($\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}/\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}/\beta, \beta^{73}\text{Asp}\rightarrow\text{Asn}$)	Electrophoretically resembles HbSC, but clinically severe; double mutation in β -globin gene; very rare ¹⁵
HbC/S Antilles ($\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}/\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}, \beta^{23}\text{Val}\rightarrow\text{Ile}$)	Double mutation in β -globin gene results in severe sickle-cell disease when co-inherited with HbC; very rare ¹⁶
HbS/Quebec-CHORI ($\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}/\beta^{87}\text{Thr}\rightarrow\text{Ile}$)	Two cases described; resembles sickle-cell trait with standard analytical techniques ¹⁷
Moderate sickle-cell disease	
HbS/C ($\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}/\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$)	25–30% cases of sickle-cell disease in populations of African origin ¹³
Moderate HbS/ β^+ thalassaemia	Most cases in the eastern Mediterranean region; 6–15% HbA present ¹⁴
HbA/S Oman ($\beta^+/ \beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}, \beta^{121}\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$)	Dominant form of sickle-cell disease caused by double mutation in β -globin gene; very rare ¹⁸
Mild sickle-cell disease	
Mild HbS/ β^{++} thalassaemia	Mostly in populations of African origin; 16–30% HbA present ¹⁴
HbS/E ($\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}/\beta^{26}\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}$)	HbE predominates in southeast Asia and so HbSE uncommon, although frequency is increasing with population migration ¹⁹
HbA/Jamaica Plain ($\beta^+/ \beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}, \beta^{68}\text{Leu}\rightarrow\text{Phe}$)	Dominant form of sickle-cell disease; double mutation results in Hb with low oxygen affinity; one case described ²⁰
Very mild sickle-cell disease	
HbS/HPFH	Group of disorders caused by large deletions of the β -globin gene complex; typically 30% fetal haemoglobin ¹⁴
HbS/other Hb variants	HbS is co-inherited with many other Hb variants, and symptoms develop only in extreme hypoxia
Genotypes that have been reported to cause sickle-cell disease are listed. All include at least one copy of the β^+ allele, in combination with one or more mutations in the β -globin gene. HbS=sickle haemoglobin. HbA=haemoglobin variant A. HbE=haemoglobin variant E. Hb=haemoglobin.	

Figura 2(9)

I meccanismi fisiopatologici alla base della drepanocitosi sono principalmente tre: polimerizzazione dell'HbS, vaso-occlusione e disfunzione endoteliale mediata dall'emolisi (11). La polimerizzazione delle molecole di HbS altera la struttura eritrocitaria ed assume un ruolo importante nella vaso-occlusione la quale innesca un circolo vizioso di ischemia tissutale e infiammazione. La generazione di radicali liberi dovuti alla ri-perfusione e la deplezione di ossido nitrico conseguente all'emolisi promuovono una vasculopatia cronica. (9)

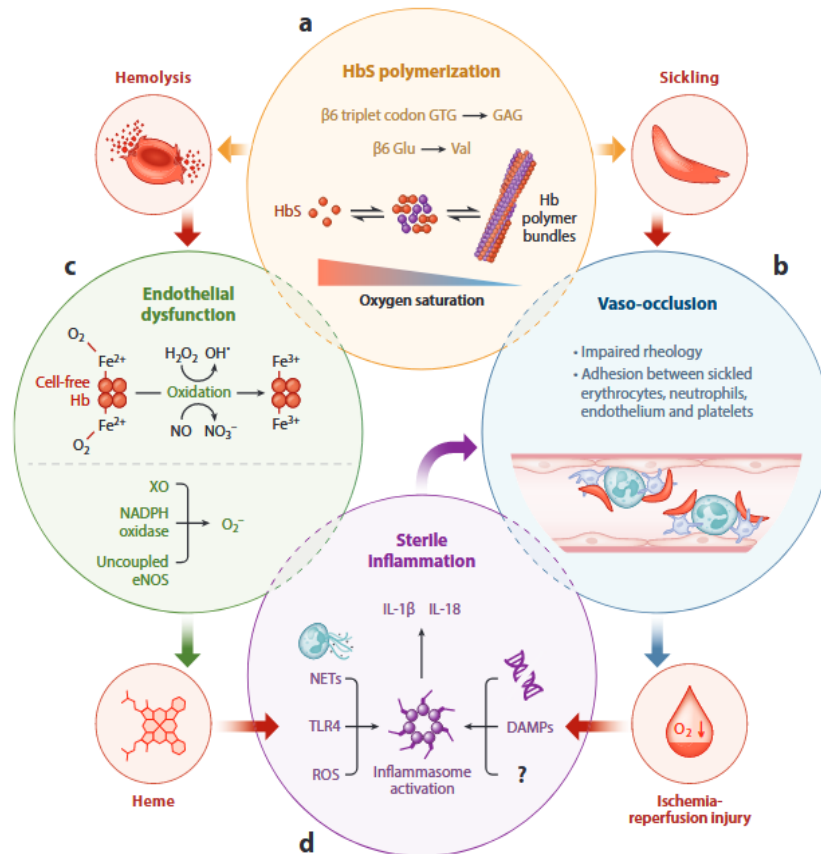


Figura 3 (11)

POLIMERIZZAZIONE

In condizioni di deossigenazione, le molecole di HbS acquisiscono la capacità di interagire tra loro attraverso legami non covalenti di natura idrofobica e a idrogeno, come i legami ad idrogeno che la valina in posizione $\beta 1$ della globina mutata contrae con la valina in posizione $\beta 6$, e le interazioni idrofobiche che quest'ultima stabilisce con la cavità apolare costituita dalla leucina $\beta 88$ e dalla fenilalanina $\beta 85$ della catena adiacente. Tali forze intermolecolari rappresentano il principale motore della polimerizzazione dell'HbS. (8)

Il processo della nucleazione in cui, a partire da singoli aggregati molecolari, si verifica l'assemblaggio progressivo di fibre di HbS, rappresenta la prima modalità di sintesi del polimero. La fase successiva, ovvero la nucleazione secondaria, consente la crescita di nuove fibre a partire da quelle già formate, accelerando esponenzialmente la cinetica di polimerizzazione. L'accumulo intracellulare di tali polimeri determina disidratazione cellulare, formazione di precipitati proteici noti come corpi di Heinz e conseguente alterazione strutturale della membrana e deformazione falciforme del globulo rosso. (8)

Oltre che la deossigenazione, la cui durata ed entità influenzano la cinetica e l'estensione della polimerizzazione, tra i fattori promotori di quest'ultima si annoverano: la perdita transmembrana di potassio e acqua con conseguente aumento della concentrazione intracellulare di HbS, la riduzione del pH intracellulare e l'incremento del 2,3-difosfoglicerato. Al contrario, la presenza di emoglobina fetale (HbF) esercita un effetto inibitorio sulla polimerizzazione e condivide tale capacità di protezione con la co-ereditarietà di α -talassemia. Entrambe modulano favorevolmente la gravità clinica della malattia. (8,9)

VASO-OCCLUSIONE

La vaso-occlusione non si configura come un evento puramente meccanico, ma è il risultato di un processo multifattoriale in cui le interazioni tra emazie anomale, cellule infiammatorie ed endotelio vascolare rivestono un ruolo centrale (9). Si verifica infatti l'esposizione di numerose molecole di adesione:

- fosfatidilserina, B-CAM-1/Lutheran, IAP e ICAM-4 vengono espresse a causa del danno di membrana presente negli eritrociti falciformi;
- integrina $\alpha 4\beta 1$ e CD36 vengono esposte dagli eritrociti immaturi rilasciati nel circolo a causa dell'anemia cronica;
- P- ed E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1 sono molecole di adesione endoteliale che vengono sovraespresse in un contesto di infiammazione cronica e disfunzione endoteliale come quello della SCD. Questo determina anche l'attivazione delle cellule infiammatorie e il rilascio di chemioattrattanti leucocitari, come l'interleuchina-8, che perpetuano il reclutamento cellulare nel sito di ostruzione. (11)

Altri co-fattori del meccanismo vaso-occlusivo sono rappresentati dall'attivazione dei sistemi emostatici e dalle alterazioni della reologia ematica la quale, a sua volta, è condizionata dall'ematocrito, dall'aumento della viscosità plasmatica indotto dall'emolisi cronica e dalla

ridotta deformabilità eritrocitaria che favorisce il sequestro delle emazie nel microcircolo, determinando ostruzioni transitorie ma clinicamente rilevanti (11).

Cell population	Properties	Role in vaso-occlusion	Major molecular interactions
Lower density red blood cells	- Increased adhesive properties - Secondary recruitment to vascular wall mediated by leukocytes - Participation in heterocellular aggregates	- Adhesion to activated endothelium - Physical obstruction of microvessels - Augmentation of SRBC transit time	Major SRBC molecules involved in adhesion: CD36, $\alpha 4\beta 1$ integrin, ICAM-4, PS, P-selectin binding determinants, Lu/BCAM
Higher density red blood cells	- Less deformable, sickling-prone cells	- Increased likelihood of sickling and trapping in cellular agglomerates - Reduction of blood flow	Fewer molecular interactions, but evidence of Lu/BCAM-dependent interactions
Leukocytes	- Increased leukocyte counts in SCD - Innate immune cells - Adhere to endothelium of the microvasculature, especially when activated - Large cells - Participation in heterocellular aggregates	- Potential trigger of physical obstruction of microvessels - Augmentation of SRBC transit time - Contribute to inflammatory mediator production in SCD	Major molecules involved in adhesion: Selectins and selectin ligands (PSGL-1, E-selectin ligand), $\beta 2$ integrins, especially Mac-1 and LFA-1
Platelets	- Platelet activation is associated with SCD - Participation in leukocyte/platelet/RBC aggregates - Participation in innate immunity	- Platelets are recruited to the vascular wall when it is damaged - Contribute to vaso-occlusive mechanisms in microvessels by activating endothelium and leukocytes, and participating in aggregate formation - Major producer of inflammatory mediators in SCD	Major platelet molecules involved in aggregates and adhesion: P-selectin, $\alpha_{IIb}\beta_3$, GPIbα, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, ICAM-2
Endothelial cells	- Present surface adhesion molecules when activated - Participation in immune responses	- Tether and capture SRBC, leukocytes, and platelets to the microvascular wall - Contribute to inflammatory mediator production and thromboinflammation in SCD	Major endothelial surface molecules involved in cell capture: P-selectin, E-selectin, ICAM-1, VCAM-1, vWF, CD36, $\alpha_v\beta_3$, Glb-IX-V Subendothelial matrix proteins: Laminin, fibronectin, fibrinogen

Figura 4 (12)

EMOLISI E DISFUNZIONE ENDOTELIALE

Gli eritrociti falciformi vanno incontro a emolisi sia per via extravascolare che intravascolare, con conseguente anemia cronica e rilascio nel plasma di molecole come emoglobina libera, arginasi ed ADMA (dimetilarginina asimmetrica) che compromettono la biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO), un mediatore vasoattivo di fondamentale importanza per l'omeostasi vascolare (8,13). L'NO è sintetizzato dall'ossido nitrico sintetasi (NOS) e, a livello endoteliale, diffonde nelle cellule muscolari lisce vasali dove, attraverso meccanismi subordinati al GMP ciclico, esercita un'azione vasodilatatrice. In corso di emolisi, questo equilibrio viene profondamente alterato attraverso meccanismi convergenti. Il primo è mediato

dall'arginasi eritrocitaria rilasciata nel plasma che va a degradare il substrato della NOS impedendo la conversione dell'arginina in citrullina e riducendo così la sintesi di NO. L'ADMA agisce invece come inibitore endogeno competitivo della NOS, limitandone ulteriormente l'attività. (13) Infine, l'NO residuo viene inattivato sia dai radicali ossidativi generati dall'emolisi, sia dall'ossiemoglobina libera, che reagisce con esso formando nitrato biologicamente inerte (11).

La deplezione di NO e l'alterazione delle sue funzioni hanno diverse ed importanti ripercussioni sistemiche: esse compromettono la regolazione del tono vascolare, la funzione piastrinica, i processi infiammatori, la proliferazione delle cellule muscolari lisce e la risposta allo stress ossidativo. Quest'ultimo risulta ulteriormente accentuato dall'emoglobina libera e dall'eme circolante che, agendo come eDAMPs (endogenous Damage-Associated Molecular Patterns), attivano le vie dell'immunità innata. (11)

L'emolisi contribuisce inoltre alla trombosi vascolare e all'ipertensione polmonare, manifestazioni cliniche cardine della SCD, attraverso il rilascio di emoglobina libera e ADP, che stimolano l'attivazione piastrinica e la cascata coagulativa (13). Da un punto di vista genetico, l'intensità emolitica è attenuata dalla co-ereditarietà di α -talassemia che determina una parziale protezione per i pazienti. In questi, infatti, si osservano livelli emoglobinici più elevati e una ridotta prevalenza dei sottotipi clinici caratterizzati da maggiore emolisi (13).

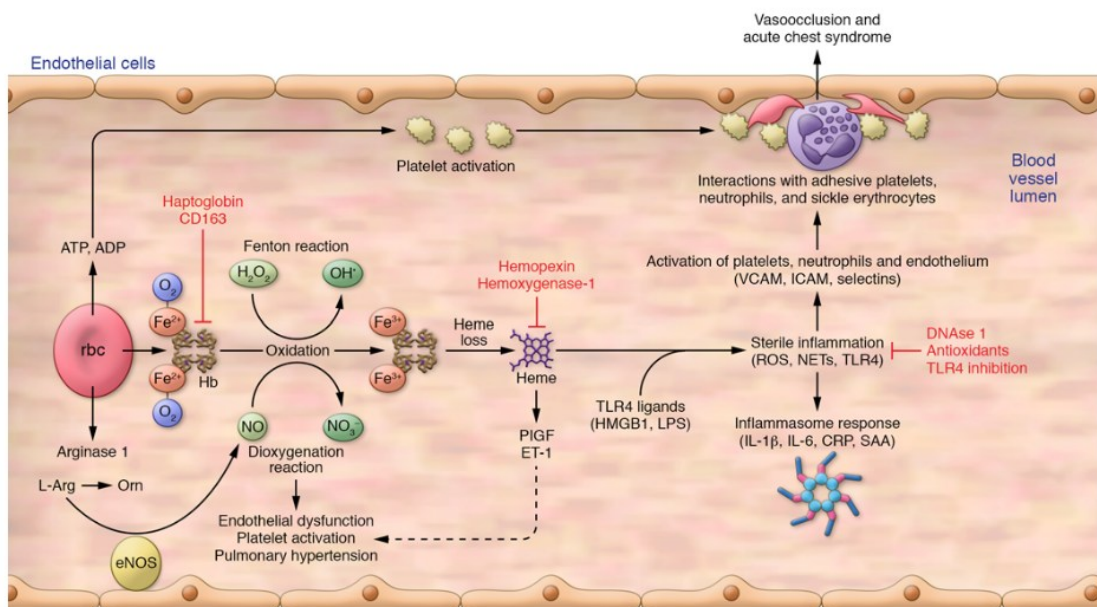


Figura 5 (13)

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le principali complicanze acute dei pazienti con drepanocitosi sono:

- Infezioni (14);
- Anemia severa(14);
- Fenomeni vaso-occlusivi: dolore vaso-occlusivo acuto, stroke, sindrome toracica acuta, infarto renale, dattilite e infarto osseo, infarto miocardico, priapismo, tromboembolismo venoso, complicanze correlate alla gravidanza (13–17).

Le principali complicanze croniche sono:

- Dolore cronico (14);
- Anemia (14);
- Manifestazioni polmonari (14);
- Funzione renale ridotta e ipertensione (16);
- Osteoporosi e complicanze dell'infarto osseo (16);
- Cardiomiopatia (11);
- Epatopatia (18);
- Calcoli biliari pigmentati (18);
- Ulcere alle gambe (14);
- Retinopatia proliferativa (16);
- Deficit neurologici e cognitivi (14).

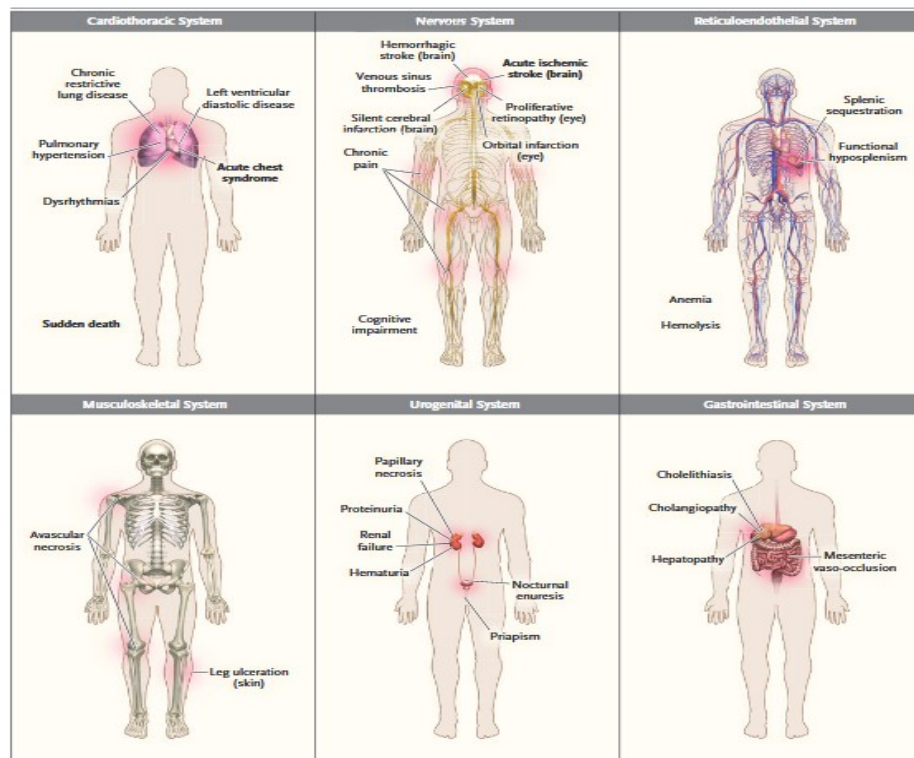


Figura 6 (7)

DIAGNOSI E TRATTAMENTO

L'elettroforesi dell'emoglobina rappresenta la metodica diagnostica maggiormente utilizzata mentre altre tecniche più recenti, basate sull'analisi del DNA o su test immunologici, consentono parimenti una diagnosi affidabile, in particolare nei programmi di screening neonatale che negli ultimi decenni hanno contribuito al miglioramento della sopravvivenza dei pazienti attraverso una diagnosi precoce prima della comparsa delle manifestazioni cliniche(5,9).

Dal punto di vista terapeutico, l'idrossiurea, approvata nel 1998 dalla Food and Drug Administration nel trattamento degli adulti con Drepanocitosi e poi, a partire dal 2017 anche dei bambini di età pari o superiore ai 2 anni, agisce attraverso molteplici meccanismi, tra cui l'induzione dell'emoglobina fetale mediante eritropoiesi da stress, la riduzione dell'infiammazione, l'aumento della biodisponibilità dell'ossido nitrico e la diminuzione dell'adesione cellulare. L'-glutamina e il crizanlizumab invece, a partire da qualche anno, possono essere utilizzati per le complicanze acute, mentre il voxelotor può essere utile nel contrastare l'anemia.(19)

La trasfusione di eritrociti è fondamentale in un contesto clinico caratterizzato dalla loro disfunzione ed il rischio di sovraccarico di ferro che ne deriva e che in questi pazienti interessa prevalentemente il fegato può essere contrastato attraverso la chelazione(9).

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) rappresenta attualmente l'unica terapia potenzialmente curativa della SCD determinando outcomes di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da eventi a cinque anni rispettivamente pari al 93% e al 91%, considerando trapianti da donatore fratello HLA-compatibile(19).

MANIFESTAZIONI POLMONARI

SINDROME TORACICA ACUTA

La sindrome toracica acuta (Acute Chest Syndrome-ACS) rappresenta una delle complicanze più gravi e potenzialmente fatali della drepanocitosi. Essa è definita dalla compresenza di febbre e/o sintomatologia respiratoria associata alla comparsa di nuovi infiltrati polmonari all'esame radiografico del torace e clinicamente la diagnosi richiede la presenza all'imaging di un infiltrato polmonare esteso ad almeno un segmento unitamente ad almeno uno tra i

seguenti segni o sintomi: temperatura corporea $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, riduzione della SpO_2 di almeno il 3% rispetto ai valori basali documentati in aria ambiente, tachipnea, utilizzo della muscolatura respiratoria accessoria, rientramenti intercostali, dilatazione delle narici, dolore toracico, tosse, respiro sibilante, ronchi o rantoli.(20–23)

Nella popolazione pediatrica l'ACS si associa a un significativo carico di malattia e , dopo la crisi vaso-occlusiva, è la complicanza che più frequentemente determina ospedalizzazione, gravando in misura significativa sul decorso clinico complessivo(20). Tale gravità di presentazione, purtroppo, si intreccia a dati epidemiologici che ne suggeriscono un'elevata incidenza, tanto che l'ACS è sperimentata da oltre la metà dei bambini con genotipo HbSS entro i primi 10 anni di vita. Si manifesta inoltre più frequentemente in pazienti di età più giovane, con i genotipi più severi di SCD, bassi livelli di HbF, valori elevati di emoglobina in stato stazionario, leucocitosi basale, storia di asma ed esposizione al fumo di tabacco. (21)

La patogenesi dell'ACS varia in funzione dell'età del paziente. In età pediatrica, la sindrome è più frequentemente innescata da infezioni delle vie respiratorie e si manifesta con febbre, tosse e wheezing (20,22). Con l'avanzare dell'età, il quadro clinico tende ad aggravarsi, con comparsa di dispnea e dolore toracico, e la patogenesi si sposta verso meccanismi di infarto osseo ed embolismo grassoso(20).

Ulteriori fattori scatenanti nei bambini includono l'asma, le allergie respiratorie e il dolore da crisi vaso-occlusiva.

Dal punto di vista microbiologico, lo studio del National Acute Chest Syndrome Study Group (NACSSG) ha fornito dati epidemiologici dettagliati: nei bambini di età inferiore ai 9 anni, su 329 episodi di ACS analizzati, il 35% era di origine infettiva, con una distribuzione eziologica che comprendeva infezioni virali (11%), da *Chlamydia pneumoniae* (9%), da *Mycoplasma pneumoniae* (9%) e da altri batteri (4%). Nella fascia di età compresa tra i 10 e i 19 anni, su 188 episodi il 22% era di eziologia infettiva, con prevalenza di *Chlamydia* (8%), *Mycoplasma* (4%), agenti virali (3%) e altri batteri (3%). (24) In Francia è invece stato condotto un monitoraggio ospedaliero tra il 2015 e il 2022 che ha identificato *Streptococcus pneumoniae* come responsabile del 31% dei casi di ACS e il virus influenzale del 7% (25). Il ruolo del *Mycoplasma pneumoniae* è definito anche dallo studio di Neumayr et al.(2003) (26)

È stato poi documentato che l'asma ha un impatto significativo sul rischio di ACS e di crisi vaso-occlusiva acuta, mentre lo studio di coorte multicentrico di Willen et al. (2018)

ha evidenziato una correlazione tra la sensibilizzazione ad allergeni respiratori, rilevata mediante test cutanei, e la frequenza degli episodi di ACS (22,27).

Importante è anche la correlazione con la crisi vaso-occlusiva, sebbene questa sia più marcata nella popolazione adulta: il NACSSG ha rilevato che quasi la metà dei pazienti che hanno sviluppato ACS era stata ricoverata per altra causa, prevalentemente dolore vaso-occlusivo (24). Sul piano fisiopatologico, la vaso-occlusione del microcircolo polmonare costituisce il substrato patogenetico dell'ACS. Il rilascio di citochine pro-infiammatorie che ne deriva innesca un processo flogistico che si riflette a livello delle vie aeree contigue. Il quadro si può autoalimentare ed evolvere ad infarto polmonare ed atelettasia con conseguente grave disaccoppiamento ventilazione/perfusione, ipossiemia e incremento acuto delle pressioni in arteria polmonare e nel ventricolo destro, contribuendo allo sviluppo di ipertensione polmonare. (21)

La gestione terapeutica dell'ACS si basa su un approccio multimodale che include il supporto respiratorio, il controllo del dolore, la terapia antibiotica ad ampio spettro, le trasfusioni eritrocitarie, che riducono la vaso-occlusione e migliorano l'ossigenazione tissutale, e un'appropriata gestione della fluidoterapia, volta a prevenire l'ipovolemia ma al contempo ad evitare il sovraccarico idrico, correlato a prolungamento del ricovero, edema polmonare e insufficienza cardiaca (24,26,28,29).

Tra le strategie per la prevenzione ricordiamo l'utilizzo di idrossiurea che riduce l'incidenza di ACS, e programmi di trasfusione cronica che riducono anch'essi il rischio in pazienti selezionati (30). La spirometria incitativa e il monitoraggio ravvicinato dei pazienti ricoverati per crisi dolorose possono prevenire lo sviluppo di ACS nosocomiale (31).

Infine, l'ACS e l'infarto polmonare sono fattori di rischio per lo sviluppo nel tempo un quadro clinico sovrapponibile a quello della fibrosi polmonare, con dispnea progressiva e pattern a nido d'ape alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace. Tale evoluzione verso un fenotipo fibrotico è maggiormente documentata nella popolazione adulta rispetto a quella pediatrica, sebbene vi siano evidenze anche in quest'ultima: lo studio di Sylvester et al.(2006) condotto su 40 bambini con drepanocitosi ha dimostrato che i soggetti con pregresso episodio di ACS presentavano con maggiore frequenza alterazioni spirometriche, a dimostrare come l'esecuzione di test di funzionalità polmonare periodica sia fondamentale in questa popolazione di pazienti. (32)

INFEZIONI RESPIRATORIE

I pazienti con SCD presentano, a causa dell'occlusione vascolare cronica, un'asplenia funzionale che determina una compromissione delle loro difese immunitarie rendendoli maggiormente propensi allo sviluppo di infezioni respiratorie. Per questo motivo è importante prestare attenzione al completamento del calendario vaccinale di routine, con particolare riguardo alle vaccinazioni contro i patogeni capsulati. (20,33)

Tra i patogeni maggiormente implicati ricordiamo lo *Streptococcus pneumoniae* soprattutto tra i bimbi piccoli e i lattanti. Rappresenta la prima causa di polmonite e infezioni invasive e può provocare rapido deterioramento e mortalità se non trattata precocemente. (33–35) L'*Haemophilus influenzae* rappresenta un fattore eziologico nello sviluppo di polmonite tra bambini non vaccinati o con copertura mancante (36). Anche *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* rappresentano agenti eziologici importanti nello sviluppo di polmoniti (26,37).

È altrettanto importante, nei bambini di età inferiore ai 5 anni e genotipo omozigote, la profilassi orale con penicillina che, nel corso del tempo, ha determinato una riduzione della mortalità correlata allo pneumococco dell'84%, configurandosi come uno dei maggiori progressi nella gestione di una patologia in cui, prima di allora, la malattia pneumococcica invasiva rappresentava la principale causa di morte nei bambini di età inferiore ai 3 anni (5). Le infezioni polmonari rappresentano una complicanza da tenere in considerazione non solo isolatamente ma anche in quanto fattore precipitante dell'ACS e, come discusso nella sezione dedicata a quest'ultima, tra i patogeni intracellulari, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* sono i più frequentemente implicati, mentre tra gli agenti virali i principali responsabili sono rinovirus, adenovirus, virus influenzale e virus respiratorio sinciziale (RSV) (20).

ASMA E WHEEZING

L'asma rappresenta una comorbilità di frequente riscontro nella SCD, con una prevalenza particolarmente elevata in età evolutiva (38). Inoltre, si pensa che possa esservi un meccanismo patogenetico peculiare nella drepanocitosi che la correla a manifestazioni tipicamente ascritte all'asma, tra cui il respiro sibilante, l'iperreattività bronchiale, la sensibilizzazione allergica e le alterazioni della funzionalità polmonare, anche in assenza di una diagnosi formale di asma (27,39–41).

Le ricerche di Koumbourlis et al. hanno quantificato tale fenomeno in modo rigoroso: in una coorte pediatrica e adolescenziale con SCD (5-18 anni), un terzo circa dei soggetti mostrava ostruzione bronchiale delle vie aeree inferiori, mentre quasi quattro pazienti su cinque presentavano AHR. La diagnosi di asma era formulata in una proporzione variabile tra il 20% e il 48% dei casi, mentre il 54% dei soggetti rispondeva positivamente al test di broncodilatazione e al test di provocazione con aria fredda, anche in assenza di sintomi riferiti. (42)

Il wheezing in assenza di asma è inoltre clinicamente rilevante dal momento che si correla ad un aumentato rischio di complicanze (39,42,43). Ciò è stato dimostrato da un'analisi condotta su 262 pazienti in età pediatrica che ha rilevato come il wheezing si è traducesse in un incremento della frequenza di crisi vaso-occlusive e degli episodi di ACS (42).

La sovrapposizione clinica tra SCD e patologia bronco-ostruttiva affonda le radici in una serie di alterazioni immunologiche e biochimiche comuni:

- Asse IgE-mediato: questo asse suggerisce un ruolo attivo della manifestazione asmatica nell'amplificazione del danno polmonare dal momento che l'incremento delle immunoglobuline E sieriche nei bambini con SCD è stato dimostrato nei pazienti con asma e un maggiore rischio di sviluppare ACS. Elevati livelli di IgE e LDH si associano anche a quadri di iperreattività bronchiale isolata, orientando verso un meccanismo patogenetico specifico della drepanocitosi che si discosta da quello classicamente asmatico;
- Sistema dei leucotrieni: i livelli basali di leucotrieni sono cronicamente elevati nei pazienti con SCD;
- Metabolismo dell'arginina e dell'ossido nitrico: la coesistenza di SCD e asma si accompagna a una maggiore deplezione sierica di arginina, con conseguente riduzione della sintesi di NO, molecola regolatrice del tono bronchiale e vascolare. (20,44–46)

La relazione tra asma e complicanze acute della drepanocitosi non è unidirezionale, ma si configura come un'interazione reciproca e determinante un circolo vizioso sostenuto da diversi meccanismi:

- Ipossia da squilibrio ventilazione-perfusione e attivazione infiammatoria: le aree di broncocostrizione asmatica riducono localmente la ventilazione alveolare, abbassando la tensione di ossigeno e creando le condizioni ideali per la polimerizzazione dell'HbS e la conseguente falcizzazione eritrocitaria nel microcircolo polmonare. Inoltre, lo stato flogistico tipico dell'asma è accentuato durante le crisi può potenziare

l'adesività degli eritrociti falciformi all'endotelio vascolare, abbassando la soglia per l'insorgenza di una crisi vaso-occlusiva;

- Sensibilizzazione cronica delle vie aeree da parte dell'ACS: gli episodi di ACS, attraverso l'incremento della permeabilità vascolare e il rilascio di citochine pro-infiammatorie, mantengono uno stato di infiammazione bronchiale che alimenta l'iperreattività delle vie aeree e aggrava nel tempo il quadro asmatico, instaurando un circolo vizioso difficile da interrompere.(47)

IPERTENSIONE POLMONARE

Tra le complicanze sistemiche della drepanocitosi, l'ipertensione polmonare (PH) occupa un ruolo di primo piano per il suo impatto prognostico, rappresentando un determinante indipendente di mortalità precoce. La PH è identificata da una pressione arteriosa polmonare media (mPAP) superiore a 20 mmHg, misurata mediante cateterismo cardiaco destro (RHC), considerato il gold standard diagnostico.(48)

L'ecocardiografia rappresenta invece il principale strumento di screening definendo l'ipertensione per valori soglia della velocità del jet di rigurgito tricuspidalico (TRJV) di 2,5 m/s negli adulti e 2,7 m/s nei bambini (20).

Nella SCD, la PH può assumere caratteristiche differenti a seconda del meccanismo patogenetico prevalente: si distinguono una forma precapillare (ipertensione arteriosa polmonare, PAH), che si differenzia da quelle classiche per la riduzione delle resistenze vascolari polmonari a riposo, una post-capillare (ipertensione venosa polmonare) e forme con caratteristiche miste. La riduzione delle resistenze nella forma precapillare, in cui in contesti diversi dalla SCD dovrebbero risultare aumentate, è probabilmente dovuta al quadro di anemia cronica che determina un aumento della gittata cardiaca.(42)

Dal punto di vista epidemiologico, i dati variano in funzione dei criteri diagnostici adottati, degli strumenti e della popolazione analizzata. Precedentemente, l'ipertensione polmonare veniva definita per valori di mPAP>25 mmHg e, studi condotti in tale frangente temporale, riportavano una prevalenza del 6-10% negli adulti con SCD.(20,49) L'uso dello screening porta a percentuali più alte, infatti alcuni studi riportano TRV ≥ 2.5 m/s nel 25–30% o più in alcune coorti, con variabilità geografica e legata all'età della popolazione studiata (20,50). Anche nella popolazione pediatrica, più recentemente, è stato documentato attraverso ecocardiografia un elevato TRJV nel 21,6-31% dei casi (20).

La patogenesi della PH nella SCD è multifattoriale e coinvolge meccanismi convergenti. L'anemia cronica è associata ad un aumentato lavoro da parte del ventricolo sinistro che nel tempo può andare incontro a disfunzione determinando congestione retrograda del piccolo circolo. Le complicanze polmonari acute contribuiscono all'instaurarsi di ipossia alveolare cronica e, sul versante vascolare, le interiezioni adesive degli eritrociti anomali e i microtrombi ricorrenti favoriscono lo sviluppo di lesioni arteriose. (47,51)

Un ruolo cruciale è inoltre svolto dall'emolisi intravascolare cronica, che, riducendo la bio-disponibilità di NO endoteliale, innesca un circolo vizioso di disfunzione endoteliale, proliferazione della tonaca muscolare vasale e stress ossidativo (52–54). L'alterazione dell'equilibrio vasodilatazione/vasocostrizione con aumento di mediatori come l'endotelina-1 favorisce la proliferazione e la fibrosi vascolare polmonare, contribuendo sia a fenotipi precapillari che post-capillari (55–57).

Sul piano clinico, la PH rimane spesso silente nelle fasi iniziali, manifestandosi conclamata solo quando si instaura insufficienza cardiaca destra con i relativi sintomi(20).

TROMBOEMBOLISMO VENOSO E TROMBOSI POLMONARE

La predisposizione trombotica rappresenta una delle manifestazioni sistemiche più insidiose della drepanocitosi, con un'incidenza di eventi tromboembolici venosi e di coinvolgimento del circolo arterioso polmonare superiore rispetto alla popolazione generale. L'entità di tale rischio emerge con chiarezza dall'analisi dei grandi database ospedalieri. Il National Hospital Discharge Survey ha quantificato come la probabilità di ricevere una diagnosi di embolia polmonare al momento della dimissione sia tre volte maggiore nei pazienti con SCD rispetto alla popolazione generale(17). Dati ancor più dettagliati provengono dal California Patient Discharge Database (CPDD): su una popolazione di oltre 6.200 pazienti con SCD, quasi 700 avevano sviluppato un evento tromboembolico venoso prima del compimento del quarantesimo anno di età, a testimonianza di come la trombosi si manifesti precocemente nel corso della malattia. Nei soggetti con fenotipo clinico più grave, la quota di pazienti colpiti da TEV raggiungeva il 17%, con una tendenza alla recidiva particolarmente preoccupante: a distanza di cinque anni dal primo episodio, più di un terzo dei pazienti aveva già subito un secondo evento. (58) Uno studio trasversale su 404 pazienti conferma tali proporzioni, rivelando che un quarto dei soggetti presi in considerazione presentava una storia pregressa di TEV e di

questi, il 19% aveva sviluppato eventi non riconducibili alla presenza di dispositivi intravascolari, suggerendo una predisposizione trombotica intrinseca alla malattia e non semplicemente iatrogena (59).

La comprensione di questi dati richiede un inquadramento fisiopatologico che trova una spiegazione nella realizzazione completa della triade di Virchow, favorita dalla sinergia tra fattori di rischio tradizionali e alterazioni specifiche della patologia falciforme:

- Attivazione della coagulazione: un aumento della generazione di trombina e una riduzione degli anticoagulanti naturali sono documentati nella SCD, con alterata fibrinolisi che promuove uno stato pro-trombotico (60,61);
- Emolisi e disfunzione endoteliale: l'emolisi libera emoglobina che riduce NO e favorisce vasocostrizione ed attivazione endoteliale, contribuendo all'adesione cellulare e alla trombosi locale (61);
- Esposizione di fosfatidilserina: i globuli rossi e le microparticelle di fosfatidilserina aumentano la superficie pro-coagulante e facilitano la formazione di coaguli (60,61);
- Coinvolgimento piastrinico: in alcuni casi di ACS fatale si trovano trombi piastrinici disseminati a livello polmonare, correlati a conta piastrinica elevata e a depositi di fattore di von Willebrand (vWF), suggerendo un ruolo delle piastrine nelle complicanze trombotiche polmonari (62);
- Fattori tradizionali e iatrogeni : accessi venosi centrali, ospedalizzazioni ripetute, interventi ortopedici ed altri fattori tradizionali interagiscono con la vulnerabilità intrinseca della SCD per aumentare il rischio di trombo (59,63);
- Trombi in situ nel circolo polmonare: oltre alle embolie da trombosi venosa profonda, la SCD può sviluppare trombosi polmonare in situ durante crisi polmonari, contribuendo alla patologia respiratoria acuta (62,64).

DISORDINI RESPIRATORI NEL SONNO

Tra le complicanze respiratorie della drepanocitosi, i disturbi del sonno correlati all'ostruzione delle vie aeree meritano attenzione per le loro implicazioni cliniche sistemiche. La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è caratterizzata da episodi ricorrenti di ostruzione parziale o totale della faringe durante il sonno, con conseguente alterazione degli scambi gassosi. Le ripercussioni cliniche di tale condizione si estendono ben oltre la sfera

respiratoria, coinvolgendo lo sviluppo neurocognitivo, il comportamento, la crescita somatica e l'apparato cardiovascolare, con manifestazioni diurne quali sonnolenza, deficit attentivi e ritardo dell'accrescimento.(20) In particolare:

- Sintomi diurni e notturni: frammentazione, aumentati risvegli, minor tempo totale di sonno, riduzione del sonno REM% e aumento dei movimenti periodici alle gambe (65,66);
- Aumento di morbidità SCD: i bambini con apnee ostruttive nel sonno (OSA) hanno tassi più elevati di complicazioni SCD (polmonari, infettive, neurologiche) e maggior utilizzo di servizi d'urgenza; la comorbidità OSA, inoltre, è correlata a maggiore incidenza di polmoniti e ACS (67,68);
- Rischio cerebrovascolare: desaturazioni notturne e indici di gravità dell'apnea si associano a velocità all'Ecocolordoppler transcranico elevate e a segni di rischio per stroke nei bambini con SCD (69–71);
- Funzione cardiopolmonare: un indice apnea-ipopnea (AHI) più alto è stato correlato a velocità di rigurgito tricuspide ecocardiografico elevato (segnale di ipertensione polmonare) in studi pediatrici(70);
- Impatto sulla qualità di vita: sonno disturbato e sonnolenza diurna impattano apprendimento, funzione cognitiva e qualità di vita nei pazienti pediatrici con SCD (66).

I dati epidemiologici confermano un'elevata prevalenza di OSAS nella popolazione pediatrica con SCD. Nello Sleep and Asthma Cohort Study, sono stati inclusi e sottoposti a polisonnografia 243 bambini arruolati senza che fosse considerata la presenza di sintomi suggestivi di disturbi respiratori durante il sonno: l'analisi dei tracciati ha mostrato che la prevalenza di OSA variava dal 41% al 10% a seconda che si adottasse un valore soglia di indice apnea-ipopnea (AHI) ≥ 1 o ≥ 5 . (72) Le caratteristiche della malattia sembrano inoltre aggravare il fenotipo dell'OSAS rispetto alla popolazione generale: in uno studio comparativo tra 12 bambini con SCD e OSA e 10 controlli con OSA isolata, abbinati per età, sesso e razza, i pazienti con SCD mostravano desaturazioni più prolungate, valori minimi di SpO₂ più bassi e una percentuale maggiore di tempo di sonno con livelli di CO₂ superiori a 50 mmHg (73). E' inoltre stata documentata una correlazione tra le desaturazioni notturne e l'ipossiemia diurna, a suggerire che il danno endoteliale indotto dall'ipossia non si esaurisca nelle ore di sonno ma si estenda continuativamente all'arco dell'intera giornata (74).

La maggiore suscettibilità dei bambini con SCD all'OSAS trova spiegazione in una serie di alterazioni anatomiche e immunologiche: la riduzione del calibro delle vie aeree superiori

e l'ipertrofia adenotonsillare, verosimilmente secondaria all'asplenia funzionale, rappresentano i principali fattori predisponenti strutturali (20,42).

IPOSSIEMIA

La riduzione della tensione arteriosa di ossigeno costituisce uno squilibrio fisiologico che interessa tra un terzo e quasi la metà dell'intera popolazione affetta da SCD. Ciò che rende questa condizione peculiare è la sua natura ciclica: l'ipossia non è soltanto una conseguenza delle complicanze della SCD, ma allo stesso tempo ne va ad aggravare l'entità, abbassando la soglia di polimerizzazione dell'HbS e favorendo la cascata di eventi vascolari e ematologici che caratterizzano la malattia. (20)

I meccanismi attraverso cui si instaura l'ipossiemia sono molteplici e raramente agiscono in modo isolato. L'ipoventilazione alveolare, il deterioramento della diffusione a livello della membrana alveolo-capillare, la presenza di shunt cardiopolmonari e il disaccoppiamento tra ventilazione e perfusione si intrecciano con l'azione di numerose comorbidità, tra cui gli episodi ricorrenti di ACS e VOC, l'asma, le malattie del parenchima polmonare a pattern ostruttivo o restrittivo, la PH, il TEV e i disturbi respiratori del sonno, che amplificano e perpetuano lo stato ipossico. (20)

Sul piano diagnostico, l'analisi dei gas arteriosi con CO-ossimetria (SaO_2) rappresenta il gold standard per la misurazione della saturazione di ossiemoglobina nei pazienti con SCD. La pulsossimetria (SpO_2), pur mostrando una buona correlazione con la CO-ossimetria in soggetti con emoglobina normale, tende a sovrastimare i valori reali nei pazienti con SCD. Tale discrepanza è attribuibile all'accumulo di carbossiemoglobina e metaemoglobina generate dall'emolisi intravascolare cronica. Queste non sono in grado di legare l'ossigeno, ma il pulsossimetro non le distingue dall'ossiemoglobina, determinando una sovrastima sistematica della saturazione reale, particolarmente accentuata in presenza di bassi livelli di emoglobina totale. (75)

I dati del Cooperative Study of Sickle Cell Disease, condotto su 130 pazienti, hanno quantificato il fenomeno ipossiémico: i valori medi e mediani di SpO_2 diurna si attestavano rispettivamente al 94% e al 95%, valori che, alla luce delle limitazioni metodologiche della pulsossimetria precedentemente descritte, potrebbero sottostimare l'entità reale dell'ipossiemia in questa popolazione (76).

FUNZIONALITA' POLMONARE

Il coinvolgimento polmonare nella drepanocitosi si riflette in modo sistematico sui parametri spirometrici, con alterazioni documentabili in molti pazienti. La compromissione della funzionalità polmonare nei pazienti affetti da questa condizione deriva dall'azione combinata di diversi processi patologici che concorrono sinergicamente al deterioramento della riserva ventilatoria:

- Infarti polmonari e fibrosi: ripetuti eventi vaso-occlusivi e ACS possono causare lesioni alveolo-interstiziali e cicatrizzazione, contribuendo a pattern restrittivi e alterazioni radiografiche (77–79);
- Effetto della sindrome toracica acuta: una storia di ACS ricorrenti è associata a maggiore probabilità di difetti ostruttivi, aumento della resistenza respiratoria, alterazioni dei flussi espiratori e predice peggior funzione polmonare a lungo termine (80). La riduzione della DLCO, in particolare, è stata correlata a una maggiore incidenza di ACS oltre che di VOC e ipertensione polmonare (20).
- Anemia cronica e infiammazione: livelli emoglobinici più bassi correlano positivamente con FVC (cioè un'anemia più severa si associa a volumi ridotti) e l'infiammazione sistemica (PCR) è inversamente correlata con FVC in studi condotti su adulti (81);

Un esempio significativo proviene dallo studio condotto da Klings et al. (2006) su popolazione adulta con genotipo omozigote, in cui quasi tutti i partecipanti mostravano valori di funzionalità polmonare al di fuori dei limiti di normalità. Nella maggior parte dei casi si osservava un quadro restrittivo. La rilevanza prognostica di tali alterazioni è confermata dall'associazione tra valori ridotti di FEV₁ e un incremento del rischio di mortalità.(82)

Un aspetto peculiare della compromissione polmonare nella SCD è la sua evoluzione dinamica nel corso della vita. La funzionalità respiratoria tende a seguire una progressione caratteristica: da un profilo inizialmente nella norma, si transita verso un pattern ostruttivo nelle fasi intermedie, per poi evolvere verso un quadro restrittivo nelle età più avanzate. Tra i fattori che predispongono allo sviluppo del pattern restrittivo si annoverano l'età avanzata e il sesso femminile.(20)

La letteratura offre alcune dimostrazioni circa le alterazioni spirometriche in età pediatrica e adolescenziale, con dati che variano in funzione della metodologia adottata e della popolazione studiata: uno studio retrospettivo su 127 bambini e adolescenti con SCD ha documentato una fisiologia ostruttiva in circa un terzo dei soggetti e restrittiva nel 26% , mentre risultati analoghi emergono da uno studio prospettico su 146 soggetti di età compresa tra 7 e 20 anni, con genotipo HbSS o HbS-β⁰, nel quale il 39% del campione presentava test

di funzionalità polmonare anomali (83,84). Un'ulteriore analisi che ha coinvolto 149 soggetti con gli stessi genotipi ha identificato alterazioni spirometriche nel 30% dei pazienti, con pattern ostruttivo nel 16%, restrittivo nel 7%, aspecifico nel 6% e misto nel restante 1% (41). Particolarmente rilevante è la documentazione del declino progressivo della funzionalità polmonare nel tempo. Uno studio prospettico su 92 bambini ha quantificato tale deterioramento in due coorti distinte: un calo annuo dell'1,7% nella prima (47 bambini, 3-13 anni, follow-up biennale) e dello 0,9% nella seconda (45 bambini, 4-16 anni, follow-up decennale) (85). Lo studio Sleep and Asthma Cohort, condotto su 197 bambini di età compresa tra 4 e 19 anni, ha confermato tale tendenza, documentando un declino annuo dello 0,3% del FEV₁% previsto (41). Una metanalisi di Taksande et al. ha fornito una sintesi quantitativa su scala più ampia, analizzando nove studi per un totale di 788 bambini con SCD e 1.101 controlli. I risultati hanno evidenziato riduzioni statisticamente significative di FEV₁ e FVC, mentre TLC, DLCO e rapporto FEV₁/FVC risultavano inferiori rispetto ai controlli senza raggiungere la significatività statistica (20). Le differenze medie aggregate per i principali parametri spirometrici erano le seguenti: FEV₁: -12,67 (IC 95%: -15,41; -9,94); FVC: -11,69 (IC 95%: -14,24; -9,14); FEV₁/FVC: -1,90 (IC 95%: -4,32; 0,52); PEF: -3,36 (IC 95%: -6,69; -0,02); TLC: -7,35 (IC 95%: -14,97; -0,27); DLCO: -4,68 (IC 95%: -20,64; -11,29) (86).

Sul fronte delle strategie di intervento, emergono dati incoraggianti sia dal trapianto di cellule staminali che dalla terapia farmacologica. Infatti, l'idrossiurea ha dimostrato la capacità di attenuare il declino annuale della funzione polmonare, come evidenziato da uno studio del 2017 (87). Il trapianto di cellule ematopoietiche in regime non mieloablativo, valutato in uno studio del 2024 su pazienti adulti, ha mostrato un miglioramento significativo di DLCO e della distanza percorsa al 6-Minute Walk Test (6MWT), verosimilmente attribuibile all'interruzione dei cicli ricorrenti di danno vascolare polmonare (88).

I test di funzionalità polmonare sono molteplici, questo lavoro focalizza l'attenzione sulla spirometria in quanto rappresenta il test di base raccomandato per lo screening ed il monitoraggio (89).

SPIROMETRIA NEL PAZIENTE PEDIATRICO

La spirometria rappresenta lo strumento di riferimento per la valutazione oggettiva e quantitativa della funzionalità respiratoria, combinando semplicità esecutiva e rilevanza clinica. Attraverso la misurazione dei flussi aerei e dei volumi polmonari espirati, essa consente di identificare, caratterizzare e monitorare nel tempo le alterazioni ventilatorie. Sebbene la sua applicazione sia considerata affidabile a partire dai 6 anni di età, l'adozione di criteri di accettabilità adattati ne permette l'esecuzione anche in una quota di bambini in età prescolare. (90)

I valori spirometrici non sono assoluti, ma dipendono da una molteplicità di variabili biologiche e contestuali che devono essere registrate nel software prima dell'esecuzione del test. Altezza, peso, età, sesso ed etnia costituiscono i principali determinanti fisiologici, ai quali si aggiungono fattori ambientali, la qualità della cooperazione del paziente durante la manovra e le variabili tecniche legate all'esecuzione del test. (91)

I parametri ottenuti attraverso la spirometria si suddividono in indici di volume e indici di flusso. Tra i primi, la capacità vitale forzata (FVC) misura il volume massimo d'aria espirata con sforzo massimale a partire dalla capacità polmonare totale. Tra gli indici di flusso, il volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV_1) quantifica la corrente di svuotamento polmonare nella fase iniziale dell'espirazione, mentre il FEF_{25-75} è il flusso espiratorio medio misurato nella porzione centrale della manovra di espirazione forzata (dal 25% al 75% della FVC) e riflette la dinamica delle vie aeree di calibro medio-piccolo. (92)

Diverse fonti pediatriche descrivono il parametro come rappresentativo della pervietà delle piccole vie aeree e utile per cogliere ostruzioni lievi non evidenti da FEV_1 o FEV_1/FVC . In alcuni studi, inoltre, FEF_{25-75} sembrerebbe correlare maggiormente con iper-reattività bronchiale, risposta broncodilatatrice, peggior controllo clinico nei bambini e che la risposta terapeutica possa emergere maggiormente su di esso rispetto a FEV_1 . (93–95) FEF_{25-75} è dipendente dalla qualità della manovra e dal volume (FVC), mostra correlazione con i parametri delle grandi vie aeree e può variare tra metodi e popolazioni di riferimento; una riduzione isolata deve dunque essere contestualizzata clinicamente (96).

Quando viene svolta una spirometria tutti i valori misurati vengono espressi come percentuale del valore teorico atteso per soggetti di pari altezza e sesso, consentendo un confronto standardizzato con i dati normativi di riferimento (96). Tali valori, associati

all'analisi morfologica della curva flusso- volume restituita anch'essa dalla spirometria, consentono una rapida identificazione di pattern normali, ostruttivi, restrittivi o misti (91).

Terminology	Description*
FVC (forced vital capacity)	Total amount of air exhaled out 'fast' following a maximal inhalation
FEV ₁ (forced expiratory volume in one second)	After a maximal inhalation, the amount of air exhaled out during the first second of a forced exhalation
FEF ₂₅₋₇₅ , MEF ₅₀ (maximum mid-expiratory flow)	Forced expiratory flow over middle half of the FVC – that is, average flow from 25% of the FVC to 75% of the FVC during forced expiration. It is a sensitive index of airflow obstruction ⁷⁹
VC (vital capacity)	Volume of air between 'slow' complete inhalation and exhalation. It may be expiratory VC (EVC) or inspiratory VC (IVC)
EVC (expiratory VC) or SVC (slow vital capacity)	Commonly referred to as VC, is the volume of air slowly exhaled maximally after a slow maximal inhalation
IVC (inspiratory VC)	Volume of air slowly inhaled maximally after slow maximal exhalation
FEV ₁ /VC ratio	Ratio of FEV ₁ and VC. VC may be FVC (commonly used), EVC or IVC. FEV ₁ /VC is most reliable and FEV ₁ /FVC is least reliable ¹³
IC (inspiratory capacity)	Volume of air inhaled slowly to maximum possible after normal end-tidal expiration
PEFR (peak expiratory flow rate) or PEF	Measurement of fastest expiratory flow measured by a spirometer or peak flow meter. It is measured in L/min by portable peak flow meters and in L/s by spirometers
FET (forced expiratory time)	Total time taken for a patient to complete their exhalation in a FVC manoeuvre
FIVC, FIV ₁ , FIV ₁ %, PIF	These are corresponding parameters to FVC, FEV ₁ , FEV ₁ % and PEF during forced inspiration (an optional part in FVC manoeuvre)
MVV (maximum voluntary ventilation)	Maximum volume of air a person can breathe over a specified period of time

Figura 7 (92)

Il test viene eseguito con l'impiego di un boccaglio collegato allo spirometro e di una clip nasale o occlusione manuale delle narici. La manovra prevede un'inspirazione rapida e massimale seguita da un'espirazione forzata prolungata fino al completo svuotamento polmonare. Per garantire la validità dei risultati, la manovra deve essere ripetuta un minimo di tre volte, con un massimo di otto tentativi, interrompendo il test qualora si manifestino segni di affaticamento o mancata riproducibilità. (92)

Affinché uno spirogramma sia considerato tecnicamente valido, deve soddisfare i criteri stabiliti dagli standard ATS/ERS, che includono:

- Volume retroestrapolato inferiore al 5% della FVC o a 0,1 litri;
- Assenza di tosse nel primo secondo di espirazione;
- Assenza di chiusura glottica;
- Raggiungimento del plateau espiratorio per almeno un secondo;
- Tempo espiratorio di almeno 6 secondi;
- Assenza di ostruzione o perdita del boccaglio.(97)

Per quanto riguarda la ripetibilità, la differenza tra i due valori più elevati di FVC e FEV₁ deve rientrare entro 0,15 litri nei pazienti di età superiore ai 6 anni, e entro 0,1 litri o il 10% del valore più alto nei bambini al di sotto di tale soglia (97).

La definizione di normalità si è evoluta nel tempo: se in passato valori di FEV₁, FVC e FEV₁/FVC superiori all'80% del predetto erano considerati normali, le attuali linee guida ATS/ERS adottano un approccio basato sui percentili, definendo come normale l'intervallo compreso tra il 5° percentile (LLN, Lower Limit of Normal) e il 95° percentile (ULN, Upper Limit of Normal) (91).

I principali pattern riconosciuti mediante la spirometria sono:

- Pattern normale: FVC e FEV₁ superiori all'LLN con rapporto FEV₁/FVC nella norma; la morfologia della curva flusso-volume mostra una rapida salita che conduce al raggiungimento di un picco e, in seguito, una discesa angolata a circa 45 gradi(91).
- Pattern ostruttivo: riduzione del rapporto FEV₁/FVC e del FEV₁, con FVC generalmente conservata, sebbene possa ridursi nelle forme severe. Il FEF₂₅₋₇₅, indice sensibile della pervietà delle piccole vie aeree e meno dipendente dallo sforzo rispetto agli altri parametri, risulta ridotto nelle patologie ostruttive e può essere compromesso anche in presenza di FEV₁ normale e quadro clinico silente.(92,98)

La morfologia della curva flusso-volume è caratterizzata dalla presenza di una concavità nel suo ramo discendente (91). Ad ulteriore sostegno nella dimostrazione della presenza di una patologia ostruttiva si può eseguire il test di broncodilatazione per valutarne la reversibilità. Esso consiste nella somministrazione di un broncodilatatore inalatorio e in una seconda valutazione spirometrica successiva: il test si considera positivo se si assiste ad un aumento del FVC o della FEV₁ superiore al 8,5% o al 10% nei bambini di età inferiore o superiore a 10 anni rispettivamente. (96)

Per dimostrare la presenza di iperreattività bronchiale nei casi incerti si può invece sfruttare il test di provocazione bronchiale attraverso l'utilizzo di metacolina, esercizio fisico o aria fredda: questo si considera positivo se si assiste ad una riduzione del FEV₁ (99).

- Pattern restrittivo: riduzione prevalente della FVC con FEV₁ normale o proporzionalmente ridotto e rapporto FEV₁/FVC normale o aumentato, per confermare la diagnosi bisogna valutare la Total Lung Capacity (TLC) attraverso metodi diversi dalla semplice spirometria. La curva flusso-volume risulta ridotta nelle dimensioni (92,96);
- Pattern misto: riduzione concomitante di FEV₁, FVC e del loro rapporto (92).

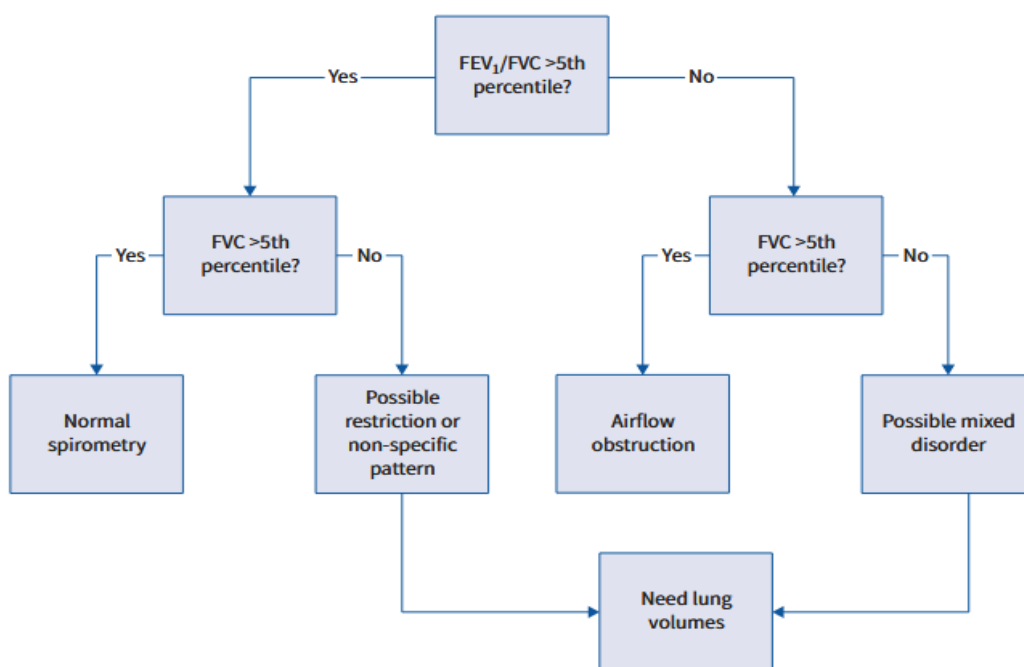


Figura 8 (96)

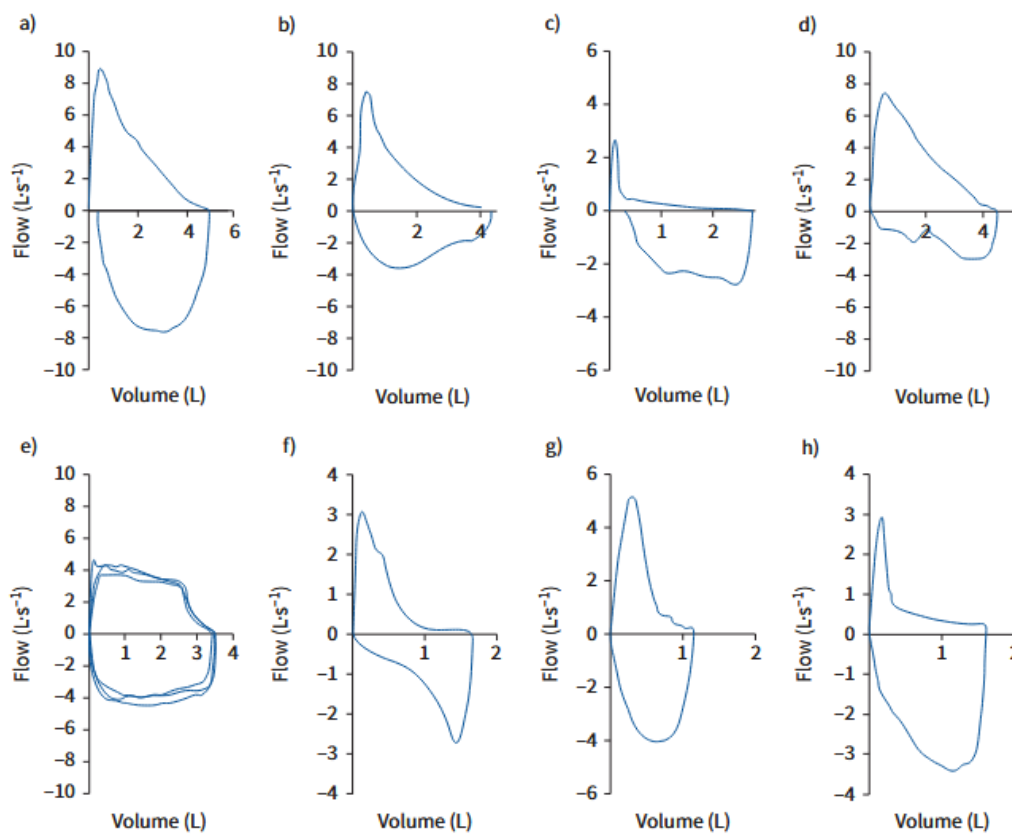


Figura 9: a) normale, b) ostruzione lieve-moderata, c) ostruzione severa, d) ostruzione extratoracica, e) ostruzione fissa delle vie aeree grandi/centrali, f) ostruzione bronchiale unilaterale, g) pattern restrittivo, h) pattern misto (96)

La gravità delle alterazioni funzionali viene attualmente espressa attraverso gli Z-score, in accordo con le linee guida ATS/ERS. Lo Z-score del rapporto FEV_1/FVC determina la presenza di ostruzione quando inferiore a -1,645, mentre lo Z-score del FEV_1 ne classifica la severità: tra -1,65 e -2,5 per le forme lievi, tra -2,51 e -4,0 per le forme moderate e inferiore a -4,1 per le forme gravi.(91)

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo audit clinico è, sulla scorta delle evidenze emerse in letteratura che evidenziano come la funzione polmonare dei bambini affetti da drepanocitosi subirebbe un calo progressivo negli anni indipendentemente da una diagnosi di asma, capire se questo fenomeno si verifichi anche nella popolazione pediatrica seguita per anemia falciforme presso l'AOU di Modena e capire se siano sufficienti dei controlli spot a tempistica casuale come eseguiti fino a oggi o se sarebbe meglio applicare dei monitoraggi a tempistiche fisse. In particolare, il progetto si propone anche di individuare gli eventuali possibili fattori modificabili correlati ad un'alterazione della funzionalità polmonare in modo da poter intervenire precocemente attraverso un monitoraggio della stessa ed azioni volte alla prevenzione.

MATERIALI E METODI

L'analisi longitudinale ha preso in esame 58 pazienti seguiti per drepanocitosi (omozigote o eterozigote) presso l'Oncoematologia pediatrica dell'AOU di Modena di età superiore a 5 anni.

Come prove di funzionalità polmonare sono state eseguite curve flusso/volume espiratorie forzate all'inizio dell'osservazione (T0) e dopo una media di circa 30 mesi di distanza (T1) (media della distanza tra le visite in mesi=30; DS=25; min-max=8-176 mesi).

I parametri analizzati (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC e FEF₂₅₋₇₅), valutati come percentuale rispetto ai valori di riferimento per etnia e come Z-score secondo i normativi della European Respiratory Society (Global Lung Function Initiative), sono stati confrontati tramite t-test al T0 e al T1. Inoltre, in una quota di pazienti, abbiamo eseguito test di broncodilatazione sia al T0 che al T1. Il test con broncodilatatore è stato eseguito mediante ripetizione delle prove di funzionalità respiratoria dopo 15-20 minuti dalla somministrazione di salbutamolo puff 400 µg con distanziatore. I test di funzionalità respiratoria sono stati eseguiti e registrati ricorrendo al software SentrySuite™, versione 3.20, Jaeger PM.

Tramite t-test sono stati confrontati al T0 e al T1 anche i parametri antropometrici standardizzati (Z-score di altezza, peso e BMI) calcolati attraverso le Clinical Growth Charts del Center for Disease Control and Prevention del 2023, gli indicatori clinici (numero di crisi vaso-occlusive, episodi di Acute Chest Syndrome, numero di ricoveri) e i parametri ematochimici (emoglobina, globuli bianchi, polimorfonucleati, piastrine, eosinofili, LDH, bilirubina, transaminasi, urea e creatinina).

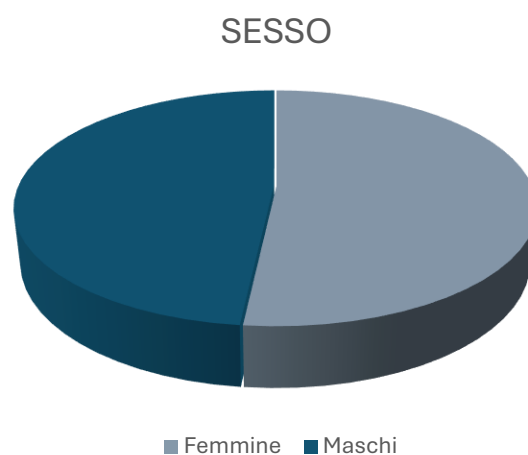
Come fattori con potenziale effetto sull'andamento nel tempo della funzione polmonare, indipendentemente dai valori di partenza, sono stati considerati attraverso analisi di regressione multipla il sesso, i genotipi HbSS e HbSC/HbSβ⁺ (questi ultimi equiparati in termini di gravità), la distanza intercorsa tra le visite, i parametri antropometrici standardizzati (Z-score di altezza, peso e BMI al T0 e al T1 e differenza tra gli Z-score tra i due controlli). Sempre attraverso analisi di regressione multipla è stata valutata l'influenza sui parametri polmonari al T0 del numero di eosinofili (in quanto predittori di risposte allergiche) e degli indicatori clinici (numero di crisi vaso-occlusive, episodi di Acute Chest Syndrome, numero di ricoveri e uso di idrossiurea). Le variabili indipendenti sono state considerate singolarmente.

Le analisi statistiche sono state eseguite con il programma IBM SPSS Statistics (Versione 32.0.0.0).

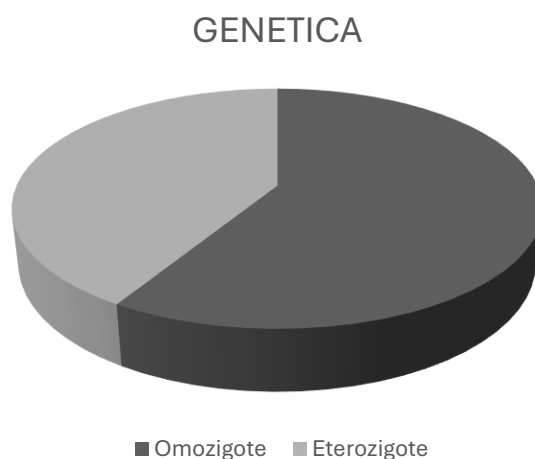
Per la valutazione della significatività dei risultati ottenuti è stato considerato significativo un valore di p inferiore o uguale a 0.05.

RISULTATI

Il campione analizzato è composto da 58 soggetti, di cui 28 di sesso maschile (48,3%) e 30 di sesso femminile (51,7%).



Di questi, 24 (41,4%) presentano un genotipo eterozigote, HbSC o HbS β +, e 34 (58,6%) un genotipo omozigote HbSS.



L'età dei pazienti alla prima visita varia da 5 a 17 anni con un'età media di 10,91 anni $\pm$ 3,09 deviazioni standard (DS), mentre l'età dei pazienti alla seconda visita varia da 7 a 25 anni, con una media di 13,54 anni $\pm$ 3,54 DS.

Le tabelle successive riportano i risultati dei t-test eseguiti accoppiando le variabili al T0 e al T1 (media della distanza tra le visite in mesi=30; DS=25; min-max=8-176). Sono stati presi in considerazione i valori standardizzati dei dati antropometrici (altezza, peso e BMI),

gli indici di gravità clinica (numero di Acute Chest Syndrome, crisi vaso-occlusive e ricoveri), i parametri polmonari e i corrispettivi standardizzati e i valori ematochimici. In azzurro sono evidenziati risultati che hanno raggiunto la significatività statistica, in grigio i risultati al limite della significatività e in bianco quelli che non hanno evidenziato alcuna correlazione.

	T0 Media±DS (min-max)	T1 Media±DS (min-max)	p
Z-score altezza	0,36±1,24 (-2,5-2,8)	0,19±1,23(-3-2,3)	0,010
Z-score peso	0,19±1,20(-3,3-2,2)	-0,02±1,33(-4,6-2,1)	0,001
Z-score BMI	-0,08±1,29(-3,1-2,2)	-0,25±1,35(-3,86-2,2)	0,054

Sia lo Z-score dell'altezza che del peso hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1, mentre quello del BMI valori al limite della significatività.

I risultati del confronto tra le variabili delle complicanze cliniche considerate tra il tempo 0 e il controllo al tempo 1 sono riportati nella tabella sottostante:

	T0 Media± DS (min-max)	T1 Media ± DS (min-max)	p
Numero ACS (n=58)	0,91±1,75 (0-8)	1,05±1,89 (0-8)	0,005
Numero VOC (n=58)	1,86±2,88 (0-11)	2,57±3,78 (0-16)	<0,001
Ricoveri totali (n=58)	4,76±7 (0-34)	6,33±8,11 (0-36)	<0,001

Tutti i parametri delle complicanze cliniche mostrano una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1.

I parametri di funzionalità polmonare al T0 e al T1 e il loro confronto statistico è riportato nelle tabelle sottostanti sia per quanto riguarda i valori percentuali che per i loro Z-score.

	T0 Media±DS (min-max)	T1 Media ± DS (min-max)	p
FEV ₁ % (n=58)	101,53±14,08 (66-135)	97,01±11,72(73-123)	<0,001
FVC % (n=58)	101,62±13,56 (63-138)	99,85±13,78(74-144)	0,103
FEV ₁ /FVC % (n=58)	99,44±5,59 (86-112)	97,16± 7,91(68-114)	0,010
FEF ₂₅₋₇₅ % (n=58)	101,86±23,65 (62-152)	94,01±23,84 (29-162)	0,002

	T0 Media±DS (min-max)	T1 Media ± DS (min-max)	p
Z-score FEV ₁ (n=58)	0,14±1,07 (-2,56-2,64)	-0,23±0,91 (-2,05-1,80)	<0,001
Z-score FVC (n=58)	0,11±1,06 (-2,91-2,84)	-0,03±1,08 (-2,06-3,27)	0,09
Z-score FEV ₁ /FVC(n=58)	-0,02±0,91 (-1,93-2,50)	-0,32±1,09 (-3,29-2,45)	0,011
Z-score FEF ₂₅₋₇₅ (n=58)	0,04±0,83 (-1,45-1,63)	-0,28±0,94 (-3,17-2,07)	<0,001

Tutti i parametri di funzionalità polmonare al T1, ad eccezione di FVC, risultano significativamente ridotti rispetto al T0, mostrando un declino nel tempo.

Il confronto, invece, dei parametri ematologici considerati al T0 e al T1 sono sotto riportati.

	T0 Media± DS	T1 Media ± DS	p
Hb g/dl (n=53)	9,93±1,64 (5,90-12,80)	10,05±1,60 (6,68-13,60)	0,206
GB n/mm ³ (n=53)	9664,25±3732,31 (2950-20400)	8689,80±3026,19 (3740-15660)	0,029
PMN n/mm ³ (n=52)	4749,60±2344,95 (1053-14688)	4412,92±1980,06 (1581-9490)	0,188
Eosinofili n/mm ³ (n=19)	346,28±134,26 (95-720)	268,76±155,71 (60-746)	0,005
Piastrine n/mm ³ (n=53)	346156,60±156308,61 (103000-763000)	320388,85±150251,27 (113000-841000)	0,094
Bilirubina mg/dl (n=32)	2,44±1,58 (0,50-6,44)	2,69±1,90 (0,30-7,63)	0,114
LDH UI/L (n=49)	656,71±364,74 (191-1768)	539,78±266,69 (161-1215)	0,001
GOT UI/L (n=5)	45,40±13,74 (21-77)	54,80±24,15 (15-95)	0,264
GPT UI/L (n=6)	20,70±10,57 (8-42)	23,70±20,34 (8-78)	0,350
Urea mg/dl (n=10)	20,32±8,42 (5-40)	20,93±5,60 (13-36)	0,341
Creatinina mg/dl (n=11)	0,48±0,14 (0,20-0,83)	0,53±0,17 (0,24-0,88)	0,006

Il livello medio di emoglobina è ridotto mentre quelli di lattato deidrogenasi (LDH) e bilirubina totali sono aumentati, i valori di urea sono al limite superiore. Tra i valori ematochimici è emersa una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1 a carico dei globuli bianchi, degli eosinofili, dell'LDH e della creatinina.

Attraverso l'analisi di regressione è stata valutata la correlazione tra i parametri ventilatori al T0 e al T1. La tabella successiva mostra il valore aspettato al T1 indipendentemente dal corrispettivo al T0 sia per i valori percentuali che per gli Z-score.

	Alpha	Beta	R²	p
FEV₁%	32,53	0,76	0,58	<0,001
ZFEV₁	-0,32	0,79	0,62	<0,001
FVC %	27,47	0,70	0,49	<0,001
ZFVC	-0,12	0,71	0,50	<0,001
FEV₁/FVC	31,72	0,47	0,22	<0,001
ZFEV₁/FVC	-0,31	0,53	0,28	<0,001
FEF₂₅₋₇₅%	25,65	0,67	0,44	<0,001
ZFEF₂₅₋₇₅	-0,31	0,69	0,47	<0,001

Tutti i parametri spirometrici al T1 sono risultati altamente correlati ai corrispettivi al T0.

Attraverso un'analisi di regressione multipla sono stati considerati come fattori con potenziale effetto sull'andamento nel tempo della funzione polmonare, indipendentemente dai suoi valori di partenza al T0, il sesso, i genotipi HbSS e HbSC/HbSβ⁺ (questi ultimi equiparati in termini di gravità), la distanza intercorsa tra le visite e i parametri antropometrici standardizzati (Z-score di altezza, peso e BMI al T0 e al T1 e differenza tra gli Z-score delle due visite). Si sottolinea come le influenze di tutte le variabili indipendenti sui parametri polmonari al T1 siano state valutate singolarmente e indipendentemente dai valori spirometrici corrispettivi al T0. Le regressioni sono state svolte sia considerando i parametri spirometrici come percentuali del predetto, sia considerando i loro valori standardizzati. I risultati emersi sono riportati nelle tabelle che seguono (in bianco vi sono i risultati statisticamente significativi e in grigio gli andamenti al limite della significatività):

FEV₁ % al T1	Alfa	Beta	R²	p
Genetica	39,88	-0,22	0,63	0,012
Sesso femminile	38,43	-0,16	0,61	0,07
Z-score altezza T0	34,04	0,16	0,60	0,06
Z-score peso T0	37,69	0,21	0,62	0,02
Z-score altezza T1	34,20	0,16	0,61	0,08
Z-score peso T1	36,88	0,23	0,64	0,009
Z-score BMI T1	35,60	0,20	0,63	0,02

Z-score FEV₁ al T1	Alfa	Beta	R²	p
Genetica	-0,09	-0,22	0,66	0,01
Z-score altezza T0	-0,36	0,16	0,64	0,06
Z-score peso T0	-0,35	0,22	0,66	0,01
Z-score BMI T0	-0,31	0,19	0,65	0,03
Z-score altezza T1	-0,35	0,16	0,65	0,06
Z-score peso T1	-0,33	0,24	0,68	0,004
Z-score BMI T1	-0,30	0,22	0,67	0,009

FEV₁ al T1, indipendentemente dal corrispettivo al T0, è risultato significativamente associato al genotipo, con effetto negativo al peggiorare della gravità genetica, allo Z-score del peso dei pazienti al T0 e al T1 e allo Z-score del BMI al T1. Sono state individuate delle associazioni borderline tra il FEV₁% e il sesso femminile che sembrerebbe evolvere peggio rispetto a quello maschile in termini di funzionalità polmonare, senza però raggiungere la significatività statistica. È stata individuata una correlazione borderline anche tra il FEV₁% lo Z-score di altezza al T0 e al T1 che riflette un andamento in cui all'aumentare dell'altezza aumenterebbe anche il FEV₁. Analizzando i corrispettivi standardizzati si mantengono pressoché le stesse correlazioni con in più lo Z-score di FEV₁ che mostra un'associazione significativa con il BMI al T0.

FVC % al T1	Alfa	Beta	R²	p
Genetica	34,82	-0,22	0,54	0,02
Z-score peso T0	34,27	0,22	0,54	0,03
Z-score BMI T0	32,88	0,18	0,52	0,07
Z-score peso T1	33,30	0,28	0,57	0,004
Z-score BMI T1	32,28	0,28	0,57	0,04
Delta Z peso	24,40	0,22	0,54	0,02
Delta Z BMI	23,65	0,20	0,53	0,04

Z-score FVC al T1	Alfa	Beta	R²	p
Genetica	0,17	-0,22	0,55	0,02
Z-score peso T0	-0,16	0,25	0,56	0,01
Z-score BMI T0	-0,10	0,21	0,54	0,04
Z-score peso T1	-0,12	0,30	0,50	0,002
Z-score BMI T1	-0,07	0,30	0,59	0,002
Delta Z peso	-0,03	0,23	0,55	0,02
Delta Z BMI	-0,08	0,20	0,54	0,04

FVC al T1 è risultato altamente correlato al corrispettivo al T0. FVC al T1, indipendentemente dal corrispettivo al T0, è significativamente associato al genotipo, con effetto negativo al peggiorare della gravità genetica, allo Z-score del peso dei pazienti al T0 e al T1, allo Z-score del BMI al T1 e alla differenza tra gli Z-scores del peso e del BMI dei pazienti tra le due visite. Vi è inoltre un'associazione borderline con lo Z-score del BMI al T0. Analizzando i corrispettivi standardizzati si mantengono pressoché le stesse correlazioni con in più un'associazione significativa con il BMI al T0.

Il rapporto FEV₁/FVC non ha mostrato correlazioni statisticamente significative con alcuna variabile indipendente ad eccezione del suo corrispettivo al T0 (alpha=31,72; beta=0,47; R²=0,22; p<0,001)

FEF₂₅₋₇₅ al T1 è risultato altamente correlato al corrispettivo al T0. FEF₂₅₋₇₅ al T1 aggiustato per il corrispettivo al T0 risulta essere influenzato negativamente dal sesso femminile. Tale correlazione diventa borderline analizzando lo Z-score di FEF₂₅₋₇₅ (alpha= -0,13; beta=-0,18; R²=0,50; p=0,07).

FEF₂₅₋₇₅ % al T1	Alfa	Beta	R²	p
Sesso femminile	34,49	-0,20	0,48	0,05

È stato poi valutato l'effetto delle complicanze cliniche (numero di ACS, ricoveri, utilizzo di idrossiurea) e del quantitativo di eosinofili sui parametri di funzionalità polmonare (sia in quanto percentuali del predetto che utilizzando i corrispettivi standardizzati) al T0. Le regressioni sono state eseguite valutando le variabili indipendenti singolarmente.

I risultati emersi sono mostrati nelle tabelle che seguono:

FEV₁% T0	Alfa	Beta	R²	p
ACS T0	103,85	-0,32	0,10	0,02
Ricoveri T0	104,354	-0,30	0,09	0,03
Idrossiurea T0	105,19	-0,27	0,07	0,05

Z-score FEV₁ T0	Alfa	Beta	R²	p
ACS T0	0,29	-0,32	0,1	0,02
Ricoveri T0	0,33	-0,29	0,09	0,03
Idrossiurea T0	0,40	-0,27	0,08	0,04

Dalle regressioni emerge come il numero di ACS, di ricoveri e l'utilizzo di idrossiurea influiscano negativamente su FEV₁.

La FVC mostra solamente un'associazione borderline con l'utilizzo di idrossiurea che l'influenzerebbe negativamente. Tale tendenza è presente sia valutando FVC come percentuale del predetto (alpha=104,89; beta=-0,25; R²=0,06; p=0,07) che come Z-score (alpha=0,36; beta=-0,24; R²= 0,06; p=0,07).

I risultati relativi al rapporto FEV₁/FVC al T1, indipendentemente dal T0, sono sotto-riportati:

FEV₁/FVC	Alfa	Beta	R²	p
ACS T0	100,23	-0,27	0,07	0,04
VOC T0	100,53	-0,29	0,08	0,03
Ricoveri T0	100,34	-0,24	0,06	0,07

Z-score FEV₁/FVC T0	Alfa	Beta	R²	p
ACS T0	0,08	-0,25	0,06	0,06
VOC T0	0,13	-0,27	0,07	0,05

FEV₁/FVC risulta essere influenzato negativamente dal numero di ACS e di VOC. Si evidenzia inoltre un'associazione negativa con il numero di ricoveri che però non raggiunge la significatività statistica. Analizzando i corrispettivi standardizzati si mantiene la correlazione con il numero di VOC, mentre quella con il numero di ACS diventa borderline.

Z-score FEF₂₅₋₇₅ T0	Alfa	Beta	R²	p
ACS T0	0,13	-0,26	0,07	0,05

Lo Z-score di FEF₂₅₋₇₅ mostra una correlazione negativa con il numero di ACS. Tale correlazione considerata sul FEF₂₅₋₇₅% diventa borderline (alpha= 1950,89; beta= -0,25; R²=0,06; p=0,06)

Sono poi state svolte delle regressioni multiple per valutare l'influenza della risposta alla broncodilatazione al T0 e al T1 (singolarmente) sui parametri polmonari al T1, indipendentemente dai corrispettivi al T0. I risultati emersi sono presenti nelle tabelle che seguono:

FEV₁ % T1	Alfa	Beta	R²	p
Post dilatazione T0	24,14	0,37	0,66	0,002
Post dilatazione T1	27,89	-0,23	0,67	0,04

Z-score FEV₁ T1	Alfa	Beta	R²	p
Post dilatazione T1	-0,1	-0,21	0,72	0,05

FVC % T1	Alfa	Beta	R²	p
Post dilatazione T0	29,80	0,27	0,51	0,04
Post dilatazione T1	19,04	-0,50	0,79	<0,001

Z-score FVC T1	Alfa	Beta	R²	p
Post dilatazione T1	0,006	-0,48	0,77	<0,001

FEV₁/FVC T1	Alfa	Beta	R²	p
Post dilatazione T1	45,71	-0,62	0,60	<0,001

Z-score FEV₁/FVC T1	Alfa	Beta	R²	p
Post dilatazione T1	-0,19	-0,34	0,51	0,02

FEF₂₅₋₇₅ % T1	Alfa	Beta	R²	p
Post dilatazione T1	49,15	-0,49	0,54	<0,001

Z-score FEF₂₅₋₇₅ T1	Alfa	Beta	R²	p
Post dilatazione T1	-0,03	-0,54	0,63	<0,001

Analizzando la risposta alla broncodilatazione, si è evidenziato che pazienti con maggiore risposta al broncodilatatore al T0, mostrano un miglioramento di FEV₁% e FVC% al T1; al contrario, chi presenta una maggiore risposta al broncodilatatore al T1 mostra una riduzione della funzionalità. Analizzando i corrispettivi standardizzati si perdono le correlazioni viste con la risposta al broncodilatatore al T0 mentre si mantengono quelle viste al T1.

DISCUSSIONE

Col presente audit si è confermato come sia importante monitorare la funzione polmonare nei bambini affetti da drepanocitosi e, visti i risultati ottenuti, si ritiene che sarebbe necessario effettuare controlli regolari e non casuali come effettuato fino ad ora. È emerso, infatti, che tutti i parametri di funzionalità polmonare al T1, ad eccezione di FVC, siano significativamente ridotti rispetto al T0, mostrando un declino nel tempo. Si è anche riscontrata l'influenza negativa di alcune variabili sull'andamento funzione polmonare nel tempo che potrebbero potenzialmente essere modificate almeno in parte. Tra queste abbiamo rilevato l'influenza del peso e del BMI, in modo direttamente proporzionale, mentre il numero di sindromi toraciche acute (Acute Chest Syndrome-ACS), di crisi vaso-occlusive (VOC) e di ricoveri porterebbero a un danno polmonare progressivo. Un'analisi a parte merita l'utilizzo di idrossiurea che nel presente studio è stata correlata ad una riduzione della funzionalità polmonare. Tra le variabili non modificabili vi è la genetica in cui è emerso un declino maggiore della funzione polmonare nel genotipo HbSS; effetto analogo per le femmine della popolazione in studio. Non si sono invece evidenziate correlazioni statisticamente significative tra i parametri ventilatori e la distanza intercorsa tra le visite, il numero di eosinofili e gli altri parametri ematologici.

Entrando nel dettaglio dei risultati ottenuti, dalla statistica descrittiva emergono valori minimi e massimi dei parametri antropometrici che evidenziano un'ampia variabilità tra i soggetti e che riflettono le caratteristiche di una patologia che spesso si associa a riduzioni di peso e BMI, sebbene nel presente studio questi mantengano medie nella norma (100,101). La stessa cosa si riscontra valutando gli indici di gravità clinica dove appare come alcuni individui non abbiano mai sperimentato episodi di ACS, VOC e ricoveri, mentre altri in quantità considerevole. Ciò può essere determinato da variazioni interindividuali nella genetica, nell'aderenza alla terapia o alle altre norme preventive. Anche i dati ematochimici riflettono la fisiopatologia cronica della drepanocitosi: il livello medio di emoglobina è ridotto mentre quelli di lattato deidrogenasi (LDH) e bilirubina totali sono aumentati, come atteso in una popolazione affetta da anemia emolitica cronica. I valori di urea mostrano una media al limite superiore e ciò probabilmente dipende dalla compromissione renale che si può verificare nella drepanocitosi (16). Tale variazione non si riscontra nei valori medi di creatinina. I valori di globuli bianchi, polimorfonucleati ed eosinofili, nonostante l'infiammazione cronica che in tale patologia potrebbe determinarne un aumento, presentano delle

medie normali (102,103). Anche i valori di piastrine e transaminasi, che nella patologia potrebbero alterarsi, risultano con medie nel range di normalità (18,104). Buona parte dei valori ematochimici evidenziano comunque una certa variabilità nei loro valori minimi e massimi che riflette le possibili manifestazioni patologiche.

I parametri spirometrici, poi, nonostante presentino delle medie nella norma, mettono in mostra valori minimi che indicano come alcuni soggetti presentino una compromissione importante della funzionalità polmonare. I risultati dei T-test evidenziano differenze statisticamente significative tra il primo controllo (T0) e il secondo (T1) di tutti i parametri spirometrici che si riducono nel corso del tempo, ad eccezione di FVC. Tale risultato trova riscontro in letteratura dove però anche la capacità vitale forzata risulta essere soggetta a tale fenomeno. Tale discrepanza potrebbe essere dovuta alla ridotta numerosità del nostro campione e al fatto che nella popolazione pediatrica, presa in esame, la prevalenza di pattern restrittivi sia ridotta rispetto alla popolazione adulta. (20)

Per quanto riguarda i parametri antropometrici, sia lo Z-score dell'altezza che del peso hanno mostrato un declino statisticamente significativo tra T0 e T1, mentre quello del BMI valori di significatività borderline. Si tratta di un dato plausibile visto il rischio di riduzione della crescita nella drepanocitosi (100,101). Ciò trova anche riscontro nella parallela riduzione della funzionalità polmonare che, come vedremo successivamente, è risultata essere influenzata dai dati antropometrici.

Tutti i parametri di gravità clinica mostrano una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1, periodo nel quale questi tendono ad aumentare. Tale dato risulta in contrasto con ciò che emerge dalla letteratura dove si definisce invece una loro riduzione con l'età, ma è in accordo con il parallelo declino polmonare che, dalle analisi di regressione multipla, vedremo essere correlato agli indici di gravità clinica (105,106).

Tra i valori ematochimici è emersa una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1 a carico dei globuli bianchi, degli eosinofili, dell'LDH e della creatinina. Tutti i valori tendono a ridursi ad eccezione della creatinina. La riduzione dei globuli bianchi ed eosinofili, che nei pazienti con drepanocitosi potrebbero essere aumentati a causa dell'infiammazione cronica, può essere associata ad una miglior gestione di quest'ultima nel tempo (102,103). La riduzione di LDH si può spiegare alla luce di un miglior controllo dell'emolisi. L'aumento di creatinina può dipendere da una riduzione della funzionalità renale, compatibile con un quadro di drepanocitosi (16). Non sono risultate differenze significative tra i valori di emoglobina, polimorfonucleati, piastrine, bilirubina, transaminasi e urea.

L'analisi dell'influenza potenziale dei parametri antropometrici attraverso le regressioni multiple ha evidenziato che $FEV_1\%$ al T1, indipendentemente dal corrispettivo al T0, è significativamente correlato, in modo direttamente proporzionale, allo Z-score del peso dei pazienti al T0 e al T1 e allo Z-score del BMI al T1. Lo Z-score di FEV_1 mostra le stesse associazioni con in più una correlazione significativa con il BMI anche al T0. È stata individuata una correlazione borderline tra il $FEV_1\%$ e lo Z-score di altezza al T0 e al T1 che riflette un andamento in cui all'aumentare dell'altezza si hanno valori proporzionalmente maggiori anche del $FEV_1\%$. I risultati ottenuti potrebbero spiegarsi in termini meccanici, in quanto una riduzione della massa muscolare e della potenza di espulsione dell'aria potrebbero avere conseguenze sul FEV_1 , così come dimostra uno studio longitudinale condotto sui pazienti affetti da drepanocitosi che ha osservato che la funzione ventilatoria si correla positivamente con la massa magra/fat-free mass (FFM) (107).

La FVC% al T1, indipendentemente dal corrispettivo al T0, è significativamente correlata, in modo direttamente proporzionale, allo Z-score del peso dei pazienti al T0 e al T1, allo Z-score del BMI al T1, e alla differenza tra gli Z-scores del peso e del BMI tra le due visite. Lo Z-score di FVC mostra le stesse associazioni con in più una correlazione significativa con il BMI al T0. Vi è inoltre un'associazione borderline tra FVC% e lo Z-score del BMI al T0. L'influenza su FVC si potrebbe invece spiegare in termini di riduzione del volume della gabbia toracica a peso e BMI inferiori.

Non sono state invece riscontrate correlazioni significative tra FEV_1/FVC e FEF_{25-75} e i parametri antropometrici.

In una review di Tharumakunarahaj et al. (2024), vengono valutati dettagliatamente gli effetti della malnutrizione e della carenza di micronutrienti sullo sviluppo polmonare. In particolare, l'essere sottopeso può associarsi ad una crescita polmonare rallentata e ad un calo nella formazione degli alveoli, con conseguente riduzione della superficie per lo scambio gassoso e della funzione polmonare. Tali fattori e le carenze di vitamina E, selenio, vitamina D e leptina sono fattori rilevanti nello sviluppo di asma infantile (così come anche il sovrappeso). Al contrario, un corretto introito di carotenoidi sembrerebbe ridurre il rischio di asma. La malnutrizione compromette anche la funzione delle cellule immunitarie e la clearance mucociliare, aumentando il rischio di sviluppare infezioni delle vie respiratorie, che rappresentano inoltre un trigger verso lo sviluppo di ACS. Una ridotta presenza di proteine, zinco, vitamina A, D, ferro e leptina aumenta anch'essa il rischio di infezioni. (108) I dati ottenuti che associano il peso/BMI alla funzione ventilatoria dei pazienti trovano un

ampio riscontro in letteratura, dove ciò è emerso, oltre che nei pazienti affetti da drepanocitosi, anche in individui sani e in persone affette da altre patologie come la fibrosi cistica, fibrosi polmonare e rettocolite ulcerosa, presa in esame in quanto patologia con elevata prevalenza di individui con BMI ridotto (107,109–121). Emerge una piccola diversità rispetto allo studio di Fukahori et al. (2010) che ha riscontrato, diversamente da tale lavoro, una correlazione positiva tra il BMI e i valori di FEV_1/FVC e FEF_{25-75} in pazienti senza patologie respiratorie e una ridotta prevalenza di obesità (114). Il suddetto studio ha valutato 1231 individui e potrebbe aver evidenziato un effetto che nel nostro campione non si è verificato a causa della ridotta numerosità. Delle considerazioni sul calo della funzionalità polmonare in individui con BMI elevato hanno altrettanta rilevanza in letteratura dove il fenomeno viene spiegato alla luce di un accumulo adiposo che ridurrebbe la compliance della gabbia toracica e ai fenomeni infiammatori che porterebbero allo sviluppo di disordini respiratori (119,122). Ciò si manifesta però prevalentemente in individui con fenotipo sovrappeso/obeso e, essendo la popolazione affetta da drepanocitosi poco soggetta a tale condizione, è un dato di minore importanza, sebbene sia da tenere in considerazione nell'ottica di un eventuale implemento di peso tra gli individui.

Nel nostro caso, il BMI rappresenta un consistente problema nei pazienti affetti da drepanocitosi. Diversi studi dimostrano come in essi siano frequenti sottopeso, emaciazione e ridotta statura causata da malnutrizione cronica, con differenze che variano in base all'età, localizzazione geografica e disegno dello studio (100,101). Tra i fattori che influenzano il BMI la letteratura evidenzia il ruolo svolto dall'anemia e dai livelli di emoglobina che, quando bassa, sembrerebbe essere correlata ad un maggior rischio di malnutrizione (100,101). Lo stato nutrizionale e i micronutrienti come vitamina A, zinco, calcio e vitamina D risultano spesso insufficienti e associati a peggior crescita (123,124). L'uso di idrossiurea è stato correlato a differenze di BMI o a miglioramento della crescita in alcune analisi e coorti internazionali, suggerendo un impatto del controllo della malattia sullo stato nutrizionale (125). Anche il genere sembrerebbe contare: i bambini mostrano maggior rischio di essere sottopeso mentre le bambine presentano più spesso obesità in adolescenza (126,127). Ovviamente anche il contesto socioeconomico modula l'impatto della SCD sulla crescita, con maggior prevalenza di ridotta nutrizione in contesti a risorse limitate (101).

Come considerazione finale sull'influenza dei dati antropometrici, si noti come la tendenza emersa tra il FEV_1 e l'altezza trovi riscontro in letteratura dove emerge anche, ma con dati più variabili rispetto a quelli sul peso, come i bambini affetti da drepanocitosi possano avere una statura ridotta, con differenze che possono variare in base a diversi fattori tra

cui l'etnia (128). La presenza di un andamento che non ha raggiunto la significatività statistica può dipendere dalla ridotta numerosità del campione analizzato.

Attraverso le regressioni si è visto che, tra gli indici di gravità, il numero di sindromi toraciche acute, di ricoveri e l'utilizzo di idrossiurea influiscono negativamente su FEV₁, sia percentuale che Z-score. Su FEV₁/FVC impattano negativamente il numero di ACS e di crisi vaso-occlusive (la correlazione con il numero di VOC diventa borderline analizzando lo Z-score di FEV₁/FVC), mentre il numero di ricoveri mostra un effetto negativo che però non raggiunge la significatività statistica (questo andamento si perde analizzando lo Z-score di FEV₁/FVC). Lo Z-score di FEF₂₅₋₇₅ ha una correlazione statisticamente significativa con il numero di ACS che la influenza negativamente. Tale correlazione diventa borderline analizzando FEF₂₅₋₇₅%. Si osserva poi una correlazione borderline tra FVC% e Z-score e l'utilizzo di idrossiurea. Anche i dati disponibili in letteratura indicano una correlazione positiva tra la storia di ACS o frequenti VOC/ricoveri e una maggiore probabilità di disfunzione polmonare (81,129,130). Ripetuti eventi vaso-occlusivi e ACS, infatti, possono causare lesioni alveolo-interstiziali e cicatrizzazione, contribuendo a pattern restrittivi e alterazioni radiografiche (77–79). Nello studio di Santoli et al., viene anche rilevato come i pazienti con storia di più episodi di ACS presentino una maggiore resistenza respiratoria e un profilo spirometrico più ostruttivo rispetto a quelli senza ACS ricorrenti (80,81). La mancanza di risultati riscontrati dal presente audit che correlino il numero di ACS, VOC e ricoveri con FVC trova discrepanza con la letteratura dove risulta come ripetuti episodi vaso-occlusivi e sindromi toraciche acute siano correlati ad un aumento di pattern restrittivi (77,79,105). Tale diversità può trovare spiegazione sia nella ridotta numerosità del campione preso in esame nella nostra analisi sia nel fatto che la patologia restrittiva, come evidenzia la letteratura, è maggiormente presente nella popolazione adulta affetta da drepanocitosi rispetto a quella pediatrica (20).

Tra le strategie per la prevenzione delle complicanze qui considerate (ACS, VOC e numero di ricoveri) si ricordino l'utilizzo di idrossiurea che riduce l'incidenza di ACS, e programmi di trasfusione cronica che riducono anch'essi il rischio in pazienti selezionati (30). La spirometria incitativa e il monitoraggio ravvicinato dei pazienti ricoverati per crisi dolorose possono prevenire inoltre lo sviluppo di ACS nosocomiale (31). Bisogna menzionare anche il ruolo svolto dalla disidratazione nel processo di falcizzazione delle emazie e come gli individui affetti da drepanocitosi possano essere maggiormente propensi ad andarle incontro a causa di una disfunzione renale e conseguente difficoltà nella

concentrazione delle urine, e del ridotto introito di liquidi durante le crisi dolorose (131). Può risultare quindi importante agire mediante azioni preventive volte a contrastare il rischio di disidratazione e dunque di complicanze nei pazienti affetti da drepanocitosi. Sebbene non vi siano linee guida precise sull'introito giornaliero di acqua nei pazienti con drepanocitosi, questi dovrebbero assumere più liquidi rispetto alle persone sane e incrementarli ulteriormente in condizioni che possono favorirne la perdita, ad esempio con il caldo o durante l'attività fisica. (132)

Per quanto riguarda l'utilizzo di idrossiurea, questa meriterebbe un'indagine a parte poiché nel presente audit è stata riscontrata un'associazione negativa tra il suo utilizzo e il FEV₁. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che coloro che fanno utilizzo di idrossiurea sono coloro che presentano una clinica più grave a cui si potrebbe attribuire la riduzione della loro funzionalità polmonare. La tossicità polmonare dovuta all'utilizzo di idrossiurea è rara, vi sono pochi dati in letteratura tra cui un case-report che descrive lo sviluppo di una polmonite interstiziale con conseguente riduzione della funzionalità polmonare e un altro che descrive lo sviluppo di pattern fibrotici a seguito dell'utilizzo di idrossicarbamide (133,134). Ad ogni modo l'idrossiurea ha dimostrato la capacità di attenuare il declino annuale della funzione polmonare, come evidenziato dallo studio di McLaren et al.(2017), contrariamente al nostro studio (87).

Analizzando i risultati emersi sull'influenza dei fattori non modificabili, le analisi di regressione multipla che sono state condotte evidenziano come FEV₁ ed FVC (sia percentuali che Z-score) siano associati significativamente al genotipo, con effetto negativo al peggiorare della gravità genetica, e tale effetto negativo sia determinato anche dal sesso femminile su FEF₂₅₋₇₅% (correlazione che diventa borderline analizzando lo Z-score di FEF₂₅₋₇₅). Il sesso femminile mostra un'associazione negativa anche con FEV₁% che però non ha raggiunto la significatività statistica. I risultati ottenuti sul genotipo HbSS trovano riscontro anche in letteratura dove emerge come questo sia correlato ad una maggiore probabilità di andare incontro a fenomeni vaso-occlusivi e micro-infarti polmonari che nel tempo possono portare ad un deterioramento della funzione polmonare, osservata in diversi studi (21,135–139).

Per quanto riguarda la correlazione riscontrata con il sesso femminile, significativa per FEF₂₅₋₇₅ e borderline per FEV₁, la letteratura non offre evidenze sul FEF₂₅₋₇₅ e in generale offre pochi dati che associno il sesso alla funzionalità polmonare: nello studio di Arigliani et al. (2019) il sesso femminile è stato correlato ad un aumento di pattern restrittivi, mentre nello studio di Field et al. (2008) le ragazze con drepanocitosi avrebbero mostrato un declino

di FVC e FEV₁/FVC maggiore rispetto ai controlli sani, differentemente dai ragazzi, lasciando tuttavia la strada aperta alle interpretazioni (20,109,140). Vi sono anche evidenze, però, che correlano il sesso maschile con un aumentato declino dei parametri spirometrici e si pensa che ciò si possa spiegare sulla base delle diversità ormonali e della ridotta presenza di HbF tra i ragazzi (con il suo effetto protettivo verso le complicanze acute della drepanocitosi), sebbene ciò non sia stato confermato nello studio di Seidl et al. (2023). (141) Ricordiamo, inoltre, che FEF₂₅₋₇₅ è molto più dipendente dalla qualità della manovra, e può variare tra metodi e popolazioni di riferimento; i dati che la riguardano dovrebbero dunque essere contestualizzati clinicamente e integrati con tecniche più sensibili. Il risultato riscontrato nel presente audit rafforza, pertanto, la necessità di fare chiarezza sul ruolo svolto dal sesso nell'influenzare i parametri ventilatori.

Analizzando la risposta alla broncodilatazione, si è evidenziato che pazienti con maggiore risposta al broncodilatatore al T0, mostrano un miglioramento di FEV₁% e FVC% al T1; al contrario, chi presenta una maggiore risposta al broncodilatatore al T1 mostra una riduzione della funzionalità. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che ai bambini che mostravano una risposta positiva al broncodilatatore al T0 è stata prescritta una terapia di controllo con steroidi inalatori associati a beta-2-agonisti long-acting, suggerendo quindi una potenziale efficacia della terapia steroidea inalatoria nel mantenere la traiettoria di crescita polmonare. Analizzando i corrispettivi standardizzati si perdono le correlazioni viste con la risposta al broncodilatatore al T0 mentre si mantengono quelle viste al T1.

Non abbiamo evidenziato correlazioni statisticamente significative tra i parametri di funzionalità polmonare e la distanza intercorsa tra le visite, probabilmente per l'ampia variabilità nei singoli soggetti. La letteratura offre dati più precisi che quantificano il tasso di riduzione dei valori spirometrici: lo studio prospettico di Lunt et al. (2016) su 92 bambini affetti da drepanocitosi ha quantificato tale deterioramento in due coorti distinte: un calo annuo dell'1,7% nella prima (follow-up biennale) e dello 0,9% nella seconda (follow-up decennale), ma tale riduzione sarebbe stata correlata al numero di ACS (85). Lo studio di Cohen et al. (2016) condotto su 197 bambini di età compresa tra 4 e 19 anni affetti da drepanocitosi, ha confermato tale tendenza, documentando un declino annuo dello 0,3% del FEV₁ previsto, senza correlarlo a fattori come le sindromi toraciche acute o i fenomeni vaso-occlusivi (41). Non vi è, dunque, completa chiarezza su quanto tale declino sia dipendente esclusivamente dai fattori modificabili noti o se si debbano ricercarne alla base altri meccanismi fisiopatologici non conosciuti.

Non abbiamo riscontrato associazioni tra i parametri di funzionalità polmonare e il numero di eosinofili, a dimostrare come una possibile diatesi allergica non fosse associata ad alterazioni spirometriche. Lo stesso vale anche per tutti gli altri parametri ematologici considerati. I risultati non sono stati riportati perché non significativi.

Nel presente studio la funzionalità polmonare è stata valutata esclusivamente attraverso la sua funzione ventilatoria. Tuttavia, in letteratura ci sono dati riguardanti anche danni della funzionalità respiratoria per interessamento della membrana alveolo-capillare. Lo studio di Klings et al.(2006) condotto sugli adulti affetti da anemia falciforme delinea una riduzione della diffusione del monossido di carbonio (DLCO) che aumenterebbe all'aumentare dell'età dei pazienti, e anche altri studi condotti invece su popolazioni pediatriche hanno evidenziato come DLCO nei pazienti affetti da drepanocitosi risultasse inferiore rispetto ai controlli (82,84,86). Questo potrebbe essere molto rilevante in quanto i soggetti affetti da drepanocitosi possano relativamente presto presentare quadri di danno polmonare che in altre patologie, ad esempio la fibrosi polmonare idiopatica, porta all'inserimento in lista trapianti; nella nostra popolazione si evidenziano bambini con FVC oramai vicini al cut off del 60% (limite per trapianto polmonare nella FPI) senza che sia nota la loro funzione respiratoria. Infatti, la misurazione della SpO₂ nella drepanocitosi è facilmente sovrastimata (75), come pure la dispnea molto frequentemente riportata nei nostri pazienti venga riferita ad altre cause (anemia, massa muscolare scarsamente presente, nulla attività fisico-sportiva) anziché a un potenziale danno polmonare respiratorio (142). Ampliare il monitoraggio polmonare introducendo come esame tra i pazienti pediatrici anche il DLCO potrebbe essere di rilievo della drepanocitosi. Bisognerebbe, inoltre, comprendere se le sue alterazioni avvengano indipendentemente o meno dalla variazione dei dati spirometrici, e capire dunque se inserire tale valutazione nel monitoraggio periodico o solamente a seguito di uno screening spirometrico.

CONCLUSIONI

L'audit svolto rafforza le evidenze emerse dalla letteratura dimostrando la necessità di introdurre controlli pneumologici regolari nei pazienti con Drepanocitosi per intercettare e trattare precocemente eventuali alterazioni. È emerso infatti che tutti i parametri di funzionalità polmonare ventilatoria al T1, ad eccezione di FVC, siano significativamente ridotti rispetto al T0, mostrando un declino nel tempo.

In tale cornice è emersa l'influenza da parte di variabili potenzialmente modificabili sui parametri di funzionalità polmonare ventilatoria, primo tra tutti il ruolo svolto dal peso e dall'indice di massa corporea che si sono dimostrati influenzare negativamente il quadro polmonare quando bassi, condizione che si verifica frequentemente nei pazienti affetti da Drepanocitosi e che trova riscontro in letteratura. Riteniamo dunque che l'attenzione rivolta verso il mantenimento di una corretta nutrizione e adeguati parametri antropometrici possa essere un requisito essenziale nella prevenzione dello sviluppo di alterazioni polmonari sia in questa popolazione di pazienti che in altre dove variazioni di BMI rispetto agli standard rappresentano una problematica. Nella drepanocitosi ciò si può attuare, oltre che mediante il controllo della malattia, attraverso un'alimentazione adeguata e l'integrazione delle carenze come già viene effettuato per altre patologie croniche come la fibrosi cistica.

Dai dati emerge inoltre come la prevenzione degli episodi di ACS, VOC e ricoveri possa essere un'importante risorsa nel tentativo di ridurre il declino polmonare nel tempo e che un'attenzione particolare in tale senso debba essere rivolta verso pazienti con genotipo HbSS clinicamente più grave. Tra le strategie per la prevenzione ricordiamo l'utilizzo di idrossiurea che riduce l'incidenza di ACS, che però nella presente analisi ha evidenziato un effetto potenzialmente dannoso, e programmi di trasfusione cronica. La spirometria incitativa e il monitoraggio ravvicinato dei pazienti ricoverati per crisi dolorose possono prevenire lo sviluppo di ACS nosocomiale, mentre il mantenimento di un'adeguata idratazione è fondamentale nella riduzione delle complicanze.

Tutti i risultati ottenuti in questo audit hanno poi sofferto per il relativo basso numero di pazienti e di tempistiche molto variabili tra i due controlli, come pure di alcune carenze metodologiche legate all'età pediatrica stessa con talora la difficoltà a ottenere misurazioni funzionali ventilatorie perfettamente riproducibili. Nonostante questo, i nostri risultati hanno trovato ampio riscontro nella letteratura.

Per quanto riguarda, invece, un futuro argomento di ricerca con importante risvolto clinico potrebbe riguardare lo studio della funzione respiratoria attraverso il trasporto dei gas a livello polmonare tramite DLCO e valutare se vi sia una sua correlazione con la funzione ventilatoria. E se, quindi, sarebbe opportuno integrare il monitoraggio polmonare con lo studio della funzione respiratoria.

Lo scopo finale di questo e futuri studi sarebbe quello di provare a individuare tutti i fattori potenzialmente modificabili per ridurre al massimo il declino funzionale nel tempo del polmone, come pure di altri organi. Questo anche per garantire di arrivare alla terapia genica potenziale futura al massimo di livello di salute ottenibile in questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Scrivener R, National Institute for Clinical Excellence, Royal College of Nursing, University of Leicester, Commission for Health Improvement, curatori. Principles for best practice in clinical audit. repr. Abingdon: Radcliffe Medical; 2004. 196 p.
2. L'audit clinico. 2026. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1552_allegato.pdf
3. Ma CF, Ferris M. Jonathan Potter, DM, FRCP.
4. Elendu C, Amaechi DC, Alakwe-Ojimba CE, Elendu TC, Elendu RC, Ayabazu CP, et al. Understanding Sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment options. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102: e35237.
5. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *The Lancet*. 2017; 390: 311–23.
6. Thomson AM, McHugh TA, Oron AP, Teply C, Lonberg N, Vilchis Tella V, et al. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol*. 2023; 10: e585–99.
7. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. Longo DL, curatore. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1561–73.
8. AL-Zwaini I, Cordovil K. Thalassemia and Other Hemolytic Anemias. In: *Thalassemia and Other Hemolytic Anemias [Internet]*. IntechOpen; 2018 [citato 28 dicembre 2025]. Disponibile su: <https://www.intechopen.com/chapters/undefined/chapters/62044> doi:10.5772/intechopen.68657
9. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2010; 376: 2018–31.
10. Determinants of severity in sickle cell disease. *Blood Rev*. 2022; 56: 100983.
11. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2019; 14: 263–92.
12. Conran N, Embury SH. Sickle cell vaso-occlusion: The dialectic between red cells and white cells. *Exp Biol Med*. 2021; 246: 1458–72.
13. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest*. 2017; 127: 750–60.
14. Pecker LH, Lanzkron S. Sickle Cell Disease. *Ann Intern Med*. 2021; 174: ITC1–16.

15. Aggeli C, Polytarchou K, Dimitroglou Y, Patsourakos D, Delicou S, Vassilopoulou S, et al. Stroke and presence of patent foramen ovale in sickle cell disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 52: 889–97.
16. Tuijn CFJ van, Schimmel M, Beers EJ van, Nur E, Biemond BJ. Prospective evaluation of chronic organ damage in adult sickle cell patients: A seven-year follow-up study. *Am J Hematol*. 2017; 92: E584–90.
17. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Olson RE. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients with Sickle Cell Disease. *Am J Med*. 2006; 119: 897.e7-897.e11.
18. Shinde NS, Nadkarni AH, Madkaikar MR, Gupta K, Kamble A, Rajurkar SB, et al. Screening for Multiple Organ Damage in Indian Sickle Cell Disease Cohort- a Step Towards Comprehensive Care. *Blood*. 2023; 142: 5271–5271.
19. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol*. 2022; 15: 20.
20. Grigoli L, Marocchi M, Venditto L, Piazza M, Tenero L, Piacentini G, et al. Respiratory manifestations of sickle cell disease in children: a comprehensive review for the pediatrician. *Expert Rev Respir Med*. 2025; 19: 55–71. Located at: 39783770.
21. Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2017; 30: 191–201.
22. Ahmed B, Arigliani M, Gupta A. Respiratory management of acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Eur Respir Rev*. 2024; 33.
23. Definizioni delle manifestazioni fenotipiche della malattia falciforme [Internet]. [citato 2026]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.21550>
24. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1855–65.
25. Assad Z, Valtuille Z, Rybak A, Kaguelidou F, Lazzati A, Varon E, et al. Unique Changes in the Incidence of Acute Chest Syndrome in Children With Sickle Cell Disease Unravel the Role of Respiratory Pathogens. *CHEST*. 2024; 165: 150–60.
26. Neumayr L, Lennette E, Kelly D, Earles A, Embury S, Groncy P, et al. *Mycoplasma* Disease and Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 2003; 112: 87–95.

27. Willen SM, Rodeghier M, Strunk RC, Bacharier LB, Rosen CL, Kirkham FJ, et al. Aeroallergen sensitization predicts acute chest syndrome in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2018; 180: 571–7.
28. Wang CJ, Kavanagh PL, Little AA, Holliman JB, Sprinz PG. Quality-of-Care Indicators for Children With Sickle Cell Disease. *Pediatrics.* 2011; 128: 484–93.
29. Gaartman AE, Sayedi AK, Gerritsma JJ, de Back TR, van Tuijn CF, Tang MW, et al. Fluid overload due to intravenous fluid therapy for vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: incidence and risk factors. *Br J Haematol.* 2021; 194: 899–907.
30. Alsabri M, Al-Tawil M, Abdelgalil MS, Elsnhory AB, Fayoud AM, Ramadan S, et al. Prevention and Management of Acute Chest Syndrome Without Automated Red Cell Exchange Among Patients With Sickle Cell Disease Not Requiring ICU Care: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Eur J Haematol.* 2026; 117: 74–87.
31. Cheminet G, Mekontso-Dessap A, Pouchot J, Arlet JB. Syndrome thoracique aigu chez les patients drépanocytaires adultes. *Rev Médecine Interne.* 2022; 43: 470–8.
32. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Rafferty GF, Broughton S, Rees D, et al. Impact of acute chest syndrome on lung function of children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2006; 149: 17–22.
33. Cannas G. SICKLE CELL DISEASE AND INFECTIONS IN HIGH- AND LOW-INCOME COUNTRIES. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019; 11: 02019042.
34. Yee ME, Abel L, Kalmus G, Patel A, Elmontser M, Bakshi N, et al. Clinical Features and Outcomes of Pneumococcal Bacteremia in Children With Sickle Cell Disease in the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Pediatr Blood Cancer.* 2025; 72: e31881.
35. Navalkele P, Özgönenel B, McGrath E, Lephart P, Sarnaik S. Invasive Pneumococcal Disease in Patients With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; 39:341.
36. Bégué P, Castello-Herbreteau B. Infections graves chez l'enfant drépanocytaire: aspects cliniques et prévention. *Arch Pédiatrie.* 2001; 8: 732–41.
37. Dean D, Neumayr L, Kelly DM, Ballas SK, Kleman K, Robertson S, et al. Chlamydia pneumoniae and Acute Chest Syndrome in Patients With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25(1): 46.
38. DeBaun MR, Strunk RC. The intersection between asthma and acute chest syndrome in children with sickle-cell anaemia. *The Lancet.* 2016; 387: 2545–53.
39. Glassberg JA, Chow A, Wisnivesky J, Hoffman R, DeBaun MR, Richardson LD. Wheezing and asthma are independent risk factors for increased sickle cell disease morbidity. *Br J Haematol.* 2012; 159: 472–9.

40. Sylvester KP, Patey RA, Rafferty GF, Rees D, Thein SL, Greenough A. Airway hyper-responsiveness and acute chest syndrome in children with sickle cell anemia. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42: 272–6.
41. Cohen RT, Strunk RC, Rodeghier M, Rosen CL, Kirkham FJ, Kirkby J, et al. Pattern of Lung Function Is Not Associated with Prior or Future Morbidity in Children with Sickle Cell Anemia. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13: 1314–23.
42. Mehari A, Klings ES. Chronic Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Chest.* 2016; 149: 1313–24.
43. Cohen RT, Madadi A, Blinder MA, DeBaun MR, Strunk RC, Field JJ. Recurrent, severe wheezing is associated with morbidity and mortality in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2011; 86: 756–61.
44. Morris CR. Asthma management: Reinventing the wheel in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2009; 84: 234–41.
45. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 1154–65.
46. Field JJ, DeBaun MR. Asthma and sickle cell disease: two distinct diseases or part of the same process? *Hematology.* 2009; 2009: 45–53.
47. Caboot JB, Allen JL. Pulmonary complications of sickle cell disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20: 279.
48. Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, Gladwin MT. Redefining pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2018; 6: 168–70.
49. Ataga KI, Klings ES. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: diagnosis and management. *Hematology.* 2014; 2014: 425–31.
50. Aliyu ZY, Gordeuk V, Sachdev V, Babadoko A, Mamman AI, Akpanpe P, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary artery systolic hypertension among sickle cell disease patients in Nigeria. *Am J Hematol.* 2008; 83: 485–90.
51. Al Kahf S, Roche A, Baron A, Chantalat-Augier C, Savale L. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Presse Médicale.* 2023; Sickle cell disease52: 104209.
52. Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary Complications of Sickle Cell Disease: Role of Nitric Oxide and Hemolytic Anemia. *Hematology.* 2005; 2005: 51–7.
53. Mack AK, Kato GJ. Sickle cell disease and nitric oxide: A paradigm shift? *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38: 1237–43.

54. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, Wang X, Blackwelder WC, Sanchdev V, et al. Dysregulated Arginine Metabolism, Hemolysis-Associated Pulmonary Hypertension and Mortality in Sickle Cell Disease. *JAMA J Am Med Assoc.* 2005; 294: 81–90.
55. Benza RL. Pulmonary Hypertension Associated with Sickle Cell Disease: Pathophysiology and Rationale for Treatment. *Lung.* 2008; 186: 247–54.
56. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol.* 2005; 129: 449–64.
57. Gbotosho OT, Gollamudi J, Hyacinth HI. The Role of Inflammation in The Cellular and Molecular Mechanisms of Cardiopulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Biomolecules.* 2023; 13: 381.
58. Brunson A, Lei A, Rosenberg AS, White RH, Keegan T, Wun T. Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. *Br J Haematol.* 2017; 178: 319–26.
59. Naik RP, Streiff MB, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. *J Thromb Thrombolysis.* 2013; 35: 352–8.
60. Pakbaz Z, Wun T. Role of the Hemostatic System on Sickle Cell Disease Pathophysiology and Potential Therapeutics. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014; 28: 355–74.
61. Noubouossie D, Key NS, Ataga KI. Coagulation abnormalities of sickle cell disease: Relationship with clinical outcomes and the effect of disease modifying therapies. *Blood Rev.* 2016; 30: 245–56.
62. Anea CB, Lyon M, Lee IA, Gonzales JN, Adeyemi A, Falls G, et al. Pulmonary platelet thrombi and vascular pathology in acute chest syndrome in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2016; 91: 173–8.
63. Ajayi A, Zhang L, Agarwal S, Bhasin N. Venous Thromboembolism in Individuals with Sickle Cell Disease- a Retrospective Review of This Understudied Problem. *Blood.* 2024; 144: 1256.
64. Dessap AM, Deux JF, Abidi N, Lavenu-Bombled C, Melica G, Renaud B, et al. Pulmonary Artery Thrombosis during Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 1022–9.
65. Pneumol JB. Quality of sleep and pulmonary function in clinically stable adolescents with sickle cell anemia. *J Bras Pneumol.* 2007 ;33: 275-81.

66. Pyfer L, Rani S, DiVirgilio N, Miller RE, Strang A, Chidekel A, et al. Sleep Architecture in Children with Sick Cell Disease and Nocturnal Hypoxemia. *Blood*. 2024; 144: 5327.
67. Katz T, Schatz J, Roberts CW. Comorbid obstructive sleep apnea and increased risk for sickle cell disease morbidity. *Sleep Breath*. 2018; 22: 797–804.
68. Department of Chest Diseases, Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Hatay, Turkey, Dikmen N, Okuyucu EE, Department of Neurology, Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Hatay, Turkey, Guntel M, Department of Neurology, Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Hatay, Turkey, et al. Polisomographic Investigation of Sleep Disorders in Patients with Sick Cell Anemia and Evaluation of the Effect on the Prognosis. *Turk Thorac J*. 2022; 23: 218–24.
69. Abramson Z, Browne L, Olanrewaju A, Kang G, Olufadi Y, Heitzer AM, et al. Sleep Fragmentation and Obstructive Sleep Apnea Are Associated with High Primary Stroke Risk in Children with Sick Cell Disease. *Blood*. 2023; 142: 795–795.
70. Tantawy A, El-Sherif N, Makkeyah S, Eldeen NS, Farghal NBED, Soliman N, et al. Sleep disordered breathing and its relation to stroke and pulmonary hypertension in children with sickle cell disease: a single-center cross-sectional study. *Ann Hematol*. 2023; 102: 271–81.
71. Robertson PL, Aldrich MS, Hanash SM, Goldstein GW. Stroke associated with obstructive sleep apnea in a child with sickle cell anemia. *Ann Neurol*. 1988; 23: 614–6.
72. Rosen CL, Debaun MR, Strunk RC, Redline S, Seicean S, Craven DI, et al. Obstructive Sleep Apnea and Sick Cell Anemia. *Pediatrics*. 2014; 134: 273–81.
73. Kaleyias J, Mostofi N, Grant M, Coleman C, Luck L, Dampier C, et al. Severity of Obstructive Sleep Apnea in Children With Sick Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30: 659–65.
74. Spivey JF, Uong EC, Strunk R, Boslaugh SE, DeBaun MR. Low Daytime Pulse Oximetry Reading is Associated with Nocturnal Desaturation and Obstructive Sleep Apnea in Children with Sick Cell Anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 359–62.
75. Caboot JB, Allen JL. Hypoxemia in Sick Cell Disease: Significance And Management. *Paediatr Respir Rev*. 2014; 15: 17–23.
76. Uong EC, Boyd JH, DeBaun MR. Daytime pulse oximeter measurements do not predict incidence of pain and acute chest syndrome episodes in sickle cell anemia. *J Pediatr*. 2006; 149: 707–9.
77. Siddiqui A, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Postgrad Med J*. 2003; 79: 384–90.

78. Lunt A, McGhee E, Sylvester K, Rafferty G, Dick M, Rees D, et al. Longitudinal assessment of lung function in children with sickle cell disease: Lung Function in SCD Children. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51: 717–23.
79. Delclaux C, Zerah-Lancner F, Bachir D, Habibi A, Monin JL, Godeau B, et al. Factors Associated With Dyspnea in Adult Patients With Sickle Cell Disease. *Chest.* 2005; 128: 3336–44.
80. Santoli F, Zerah F, Vasile N, Bachir D, Galacteros F, Atlan G. Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. *Eur Respir J.* 1998; 12: 1124–9.
81. Williams K. Lung Function and Inflammation in Adult Sickle Cell Disease in a West Indian Sickle Cell Cohort. *J Pulm Respir Med.* 2012; 02.
82. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal Pulmonary Function in Adults with Sickle Cell Anemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 1264–9.
83. Intzes S, Kalpathi RV, Short R, Imran H. Pulmonary Function Abnormalities and Asthma Are Prevalent in Children with Sickle Cell Disease and Are Associated with Acute Chest Syndrome. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 30: 726–32.
84. Arteta M, Campbell A, Nouraie M, Rana S, Onyekwere O, Ensing G, et al. Abnormal Pulmonary Function and Associated Risk Factors in Children and Adolescents With Sickle Cell Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 36: 185–9.
85. Lunt A, McGhee E, Sylvester K, Rafferty G, Dick M, Rees D, et al. Longitudinal assessment of lung function in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51: 717–23.
86. Taksande A, Jameel PZ, Pujari D, Taksande B, Meshram R. Variation in pulmonary function tests among children with sickle cell anemia: a systematic review and meta-analysis. *Pan Afr Med J.* 2021; 39: 140.
87. McLaren A, Klingel M, Behera S, Odame I, Kirby-Allen M, Grasemann H. Effect of Hydroxyurea Therapy on Pulmonary Function in Children with Sickle Cell Anemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: 689–91.
88. Ruhl AP, Shalhoub R, Jeffries N, Limerick EM, Leonard A, Barochia AV, et al. Pulmonary Function after Nonmyeloablative Hematopoietic Cell Transplant for Sickle Cell Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 21: 1398–406.
89. Oa F, So A, Ea D, Of N. Pulmonary functions in children with sickle cell anaemia in steady state in Lagos, Nigeria. Vol. 3. 3(1).

90. Boonjindasup W, Chang AB, McElrea MS, Yerkovich ST, Marchant JM. Does the routine use of spirometry improve clinical outcomes in children?—A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2022; 57: 2390–7.
91. Jat KR, Agarwal S. Lung Function Tests in Infants and Children. *Indian J Pediatr.* 12023; 1–8.
92. Jat KR. Spirometry in children. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group.* 2013; 22: 221–9.
93. Szeffler SJ, Goldstein S, Vogelberg C, Bensch GW, Given J, Jugovic B, et al. Forced Expiratory Flow (FEF25–75%) as a Clinical Endpoint in Children and Adolescents with Symptomatic Asthma Receiving Tiotropium: A Post Hoc Analysis. *Pulm Ther.* 2020; 6: 151–8.
94. Simon MR, Chinchilli VM, Phillips BR, Sorkness CA, Lemanske RF, Szeffler SJ, et al. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV1/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV1 values. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 527-534.
95. Ciprandi G, Tosca MA, Schiavetti I, Olcese R, Giudice MM del. Role of FEF25-75 in managing children with newly-diagnosed asthma in clinical practice. *Acta Biomed Ate-nei Parm.* 2022; 93: e2022276.
96. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022; 60.
97. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200: e70–88.
98. Klein RB, Fritz GK, Yeung A, McQuaid EL, Mansell A. Spirometric patterns in childhood asthma: Peak flow compared with other indices. *Pediatr Pulmonol.* 1995; 20: 372–9.
99. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen KH, Kaminsky DA, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J.* 2018; 52.
100. Samara Agda Dos S, Cecilia Lacroix De O, Paulo Ivo C, Cláudia Dos Santos Cople R. Nutritional Status of Children and Adolescents with Sickle Cell Disease. *J Nutr Med Diet Care.* 2018; 4.

101. Islam MR, Moinuddin M, Ahmed A, Rahman SM. Association of sickle cell disease with anthropometric indices among under-five children: evidence from 2018 Nigeria Demographic and Health Survey. *BMC Med.* 2021; 19: 5.
102. Does sickle cell disease cause an elevated white blood cell (WBC) count? 2025 <https://www.droracle.ai/articles/267049/does-sickle-cell-disease-cause-an-elevated-white-blood>
103. MD FM, MPH. Is there a connection between eosinophils and sickle cell anemia? 2022. <https://pearls4peers.com/2022/02/10/is-there-a-connection-between-eosinophils-and-sickle-cell-anemia/>
104. Lê GN, Dillon A, Smith OP, McMahon C. Thrombocytosis and the generation of platelet-derived microparticles in the pathophysiology of sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2026.
105. Friend A, Settlemeyer TP, Girzadas D. Acute Chest Syndrome. 2026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441872/> PubMed PMID: 28722902.
106. Sysol JR, Machado R. Sickle Cell Disease and Acute Chest Syndrome: Epidemiology, Diagnosis, Management, Outcomes. *Hematol Abnorm Acute Lung Syndr.* 2016; 67–87.
107. VanderJagt DJ, Trujillo MR, Jalo I, Bode-Thomas F, Glew RH, Agaba P. Pulmonary Function Correlates with Body Composition in Nigerian Children and Young Adults with Sickle Cell Disease. *J Trop Pediatr.* 2007; 54: 87–93.
108. Tharumakunarah R, Lee A, Hawcutt DB, Harman NL, Sinha IP. The Impact of Malnutrition on the Developing Lung and Long-Term Lung Health: A Narrative Review of Global Literature. *Pulm Ther.* 2024; 10: 155–70.
109. Arigliani M, Kitenge R, Castriotta L, Ndjule P, Barbato V, Cogo P, et al. Lung function in children with sickle cell disease from Central Africa *Thorax* .2019; 74: 604-606
110. Stewart JAT, Willen SM, Cohen R, Rodeghier M, Kirkham F, Redline SS, et al. BMI percentile is an independent predictor of increase in lung function in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2019; 94: E136–8.
111. Do JG, Park CH, Lee YT, Yoon KJ. Association between underweight and pulmonary function in 282,135 healthy adults: A cross-sectional study in Korean population. *Sci Rep.* 2019; 9: 14308.

112. Grigsby MR, Siddharthan T, Pollard SL, Chowdhury M, Rubinstein A, Miranda JJ, et al. Low body mass index is associated with higher odds of COPD and lower lung function in low- and middle-income countries. *COPD*. 2019; 16: 58–65.
113. Sun Y, Milne S, Jaw JE, Yang CX, Xu F, Li X, et al. BMI is associated with FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res*. 2019; 20: 236.
114. Fukahori S, Matsuse H, Takamura N, Tsuchida T, Kawano T, Fukushima C, et al. Body mass index correlated with forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity in a population with a relatively low prevalence of obesity. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123: 2792.
115. Wagdy E, Nasef SA. The interaction of sex and body mass index on ventilatory functions in school children. *Bull Fac Phys Ther*. 2019; 24: 14–9.
116. Duncan GSJ, Gharbawi NT, Viskaduraki M, Gaillard EA, Beardsmore CS. P90 How does bmi status influence spirometry and respiratory muscle strength in children? *Thorax* 2017; 72: A1–27
117. Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood M, Robert R, Darling PB, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study¹²³. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97: 872–7.
118. Pedreira C c., Robert R g. d., Dalton V, Oliver M r., Carlin J b., Robinson P, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39: 276–80.
119. Schaeffer MR, Kumar DS, Assayag D, Fisher JH, Johannson KA, Khalil N, et al. Association of BMI with pulmonary function, functional capacity, symptoms, and quality of life in ILD. *Respir Med*. 2022; 195: 106792.
120. Mohamed-Hussein AAR, Mohamed NAS, Ibrahim MEAR. Changes in pulmonary function in patients with ulcerative colitis. *Respir Med*. 2007; 101: 977–82.
121. Gupta SJ, Gupta VL, Kothari HG, Samarth AR, Gaikwad NR, Parmar SM. Assessment of Occult Pulmonary Involvement in Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis*. 2020; 5: 144–50.
122. D SBS, Gm P. Effect Of Body Mass Index on Pulmonary Function Test. *J Heart Valve Dis*. 2025; 30: 114–7.

123. Boadu I, Ohemeng A, Renner LA. Dietary intakes and nutritional status of children with sickle cell disease at the Princess Marie Louise Hospital, Accra – a survey. *BMC Nutr.* 2018; 4: 33.
124. Mandese V, Marotti F, Bedetti L, Bigi E, Palazzi G, Iughetti L. Effects of nutritional intake on disease severity in children with sickle cell disease. *Nutr J.* 2015; 15:46.
125. Strunk C, Rivers A, Segbefia C, Colombatti R, Tartaglione I, Manwani D, et al. International variations in body mass index within the CASiRe global cohort of sickle cell disease patients. *J Sick Cell Dis.* 2025; 2: yoaf040.
126. Mitchell MJ, Carpenter GJO, Crosby LE, Bishop CT, Hines J, Noll J. Growth Status in Children and Adolescents with Sickle Cell Disease. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 26: 202–15.
127. Cruz NRC, Valente TNS, Ferreira FO, Macedo LRD, Rocha A da SB, Nascimento DP, et al. Lipid profile and nutritional status of a pediatric population with sickle cell anemia: differences between gender and association with severity markers. *Res Soc Dev.* 2021; 10: e344101018934.
128. Catanzaro T, Koumbourlis AC. Somatic Growth and Lung Function in Sickle Cell Disease. *Paediatr Respir Rev.* 2014; 15: 28–32.
129. Adegoke SA, Kuti BP, Omole KO, Smith OS, Oyelami OA, Adeodu OO. Acute chest syndrome in sickle cell anaemia: higher serum levels of interleukin-8 and highly sensitive C-reactive proteins are associated with impaired lung function. *Paediatr Int Child Health.* 2018; 38: 244–50.
130. De A, Williams S, Yao Y, Jin Z, Brittenham GM, Kattan M, et al. Acute chest syndrome, airway inflammation and lung function in sickle cell disease. *PLOS ONE.* 2023; 18: e0283349.
131. Gaartman AE, Sayedi AK, Gerritsma JJ, de Back TR, van Tuijn CF, Tang MW, et al. Fluid overload due to intravenous fluid therapy for vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: incidence and risk factors. *Br J Haematol.* 2021; 194: 899–907.
132. Tabiti BF, Ozawa S, Mian A, Suri M, Yates HL, Hsu LL. Managing Sickle Cell Disease in Patients for Whom Blood Transfusion Is Not an Option. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2023; 16: 254.
133. Kamal P, Imran M, Irum A, Latham H, Magadan J. Hydroxyurea-Induced Interstitial Pneumonitis: A Rare Clinical Entity. *Kans J Med.* 2017; 10: 47–9.
134. BARGAGLI E, PALAZZI M, PERRI F, TORRICELLI E, ROSI E, BINDI A, et al. Fibrotic Lung Toxicity Induced by Hydroxycarbamide. *In Vivo.* 2017; 31: 1221–3.

135. Al Biltagi M, Bediwy AS, Toema O, Al-Asy HM, Saeed NK. Pulmonary functions in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55: 2055–63.
136. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prediction of Adverse Outcomes in Children with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2000; 342: 83–9.
137. Femi-Pearse D, Gazioglu KM, Yu PN. Pulmonary function studies in sickle cell disease. *J Appl Physiol.* 1970; 28: 574–7.
138. Koumbourlis AC, Hurlet-Jensen A, Bye MR. Lung function in infants with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 24: 277–81.
139. Pianosi P, D’Souza SJA, Dic Charge T, Esseltine DE, Coates AL. Pulmonary function abnormalities in childhood sickle cell disease. *J Pediatr.* 1993; 122: 366–71.
140. Field JJ, DeBaun MR, Yan Y, Strunk RC. Growth of lung function in children with sickle cell anemia. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43: 1061–6.
141. Seidl E, Wilson D, Odame I, Kirby-Allen M, Grasemann H. Lung function decline in children with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Am J Hematol.* 2024; 99: E19–21.
142. Laporta Hernandez R, Aguilar Perez M, Lázaro Carrasco MT, Ussetti Gil P. Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci.* 2018; 6: 68.