



DR ANDROULLA ELEFThERIOU

ISBN: 978-9963-68-6

© 2009 Team up Creations Ltd
14 Othonos str, 1016 Nicosia - Cipro

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questo libro può essere riprodotta o realizzata in qualsiasi altra forma elettronica, meccanica, in fotocopie, microfilm, senza l'autorizzazione scritta della TIF e dell'autore.
Stampato a Nicosia, Cipro

L'autore

La Dr. Androulla Eleftheriou si è laureata in scienze e specializzata presso l'Università degli Studi di Londra (UK), in Microbiologia e Virologia. Ha ricevuto numerose borse di studio da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e della Commissione Fulbright; ha svolto un periodo di ricerca presso l'University College Medical School di Londra-UK. Ha completato la borsa di studio postdottorato presso il Centro per il Controllo delle Malattie di Atlanta, GA, Stati Uniti d'America.

La Dr Eleftheriou è stata la responsabile del "Virus Reference Center" del Ministero della Salute di Cipro fin dal 1990, contribuendo intensamente alla sua creazione. Ha organizzato e partecipato attivamente a numerosi workshop nazionali e internazionali, conferenze e progetti. Attualmente è consulente della OMS su aspetti connessi al suo settore di competenza.

Il principale interesse e l'attività di ricerca della Dr. Eleftheriou ha riguardato il settore delle infezioni virali nella talassemia major. Attraverso la sua attività di ricerca ha lavorato a stretto contatto con medici e ricercatori esperti in questo settore, come pure con pazienti affetti da talassemia provenienti da paesi di tutto il mondo. Dal 1993, la Dr. Eleftheriou ha collaborato, come volontaria, con la Federazione Internazionale Talassemia (TIF).

Attraverso le sue pubblicazioni, la TIF opera per garantire che siano facilmente disponibili informazioni sulla prevenzione e sulla cura della talassemia per tutti i pazienti in ogni parte del mondo. La TIF si occupa, in modo rilevante della formazione del personale sanitario attraverso l'organizzazione di programmi di formazione e di aggiornamenti continui sulla talassemia. Nel 1997 la TIF ha istituito un nuovo ruolo di coordinatore scientifico per la supervisione di questi programmi. All'unanimità è stata proposta per la nomina la Dr. Eleftheriou – una designazione che ella ha accettato con entusiasmo. La Dr. Eleftheriou da allora ha svolto l'incarico di coordinatore scientifico adempiendo ai suoi impegni con molta dedizione andando oltre il suo ruolo ufficiale.

Attraverso la sua attività nella TIF, la Dr. Eleftheriou ha realizzato numerosi progetti sia a livello locale che internazionale, in stretta collaborazione con medici e associazioni di talassemia di tutto il

mondo. Ha effettuato numerose pubblicazioni per conto della TIF, così come pure in collaborazione con l'OMS e con altri enti su una vasta gamma di tematiche scientifiche. La Dr. Eleftheriou è Capo Redattore della Rivista trimestrale della TIF.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare per il suo contributo il dottor Michael Angastiniotis, Medical Advisor della TIF, che ha rivisto il libro e offerto preziosi commenti e suggerimenti.

Desidero, inoltre, ringraziare i seguenti medici esperti, i membri consulenti della TIF che hanno svolto in maniera approfondita gli argomenti di loro competenza.

Prof. John Porter

Dipartimento di Ematologia
University College London
98 Chenies Mews
WC1E 6HX Londra, UK

Dr. Malcolm Walker

Cardiologo
Istituto Hatter
Cecil Fleming House
University College London hospitals
Grafton Way, Londra
WC1E 6AU, UK

Prof. Nica Cappellini

Ospedale Maggiore Policlinico
Padiglione Graneli
Via F. Sforza 35
20122 Milano, Italia

Dr. Paul Telfer

Dipartimento di Ematologia
Royal London Hospital
Whitechapel Rd.
E1 1BB Londra, UK

Dr. Nicos Scordis

Pediatra-Endocrinologo
Dipartimento di Pediatria
Arch. Makariou III Hospital
Ministero della Salute
Nicosia, Cipro

Dr. S. Christou, medico e signora A. Kyrri, entrambi membri del personale del Centro Talassemia di Nicosia, Ministero della Salute di Cipro che hanno realizzato una serie di diapositive e di tabelle.

Dr. Helen Perry per la redazione e per la preparazione del glossario molto apprezzato, contenuto in questo testo.

about thalassaemia



Indice

	Prefazione	viii
	Nota dell'Autore	x
	Prefazione alla edizione italiana	xii
Capitolo 1	Sangue e talassemia	1
	Il sangue- fiume della vita	1
	Il ruolo del sangue	1
	La composizione del sangue	3
	Il sangue intero	3
	I gruppi sanguigni	6
	Le malattie del sangue	7
	La talassemia major	7
Capitolo 2	Genetica e talassemia	9
	I geni	9
	Il difetto dei globuli rossi che determina la talassemia major	11
	L'emoglobina e il ferro	11
	I geni che controllano la sintesi della globina	14
	La fisiopatologia della talassemia	16
	La diagnosi della talassemia	18
	Esami di laboratorio utili per diagnosticare la talassemia major	19
	Il trattamento della talassemia major	21
Capitolo 3	Terapia trasfusionale	22
	Quando iniziare la terapia trasfusionale	22
	Terapia trasfusionale sicura	24
	I gruppi sanguigni	24
	Cosa trasfondere	25
	Il regime trasfusionale	29
	Efficacia della terapia trasfusionale	30
	Reazioni Trasfusionali	30
Capitolo 4	Sovraccarico di ferro e ferrochelazione	38
	Il ferro in un organismo sano	38
	Il ferro nella talassemia	38
	Quali danni provoca l'eccesso di ferro nell'organismo?	40
	Desferrioxamina (DFO) – Desferal	41
	Quando iniziare la ferrochelazione	42
	Come preparare la DFO	44
	Altre vie di somministrazione della DFO	45
	Efficacia della DFO	47
	Monitoraggio della ferritina	48
	Diagnosi strumentale del sovraccarico di ferro	49

Concentrazione del ferro epatico (LIC)	49
Eventi avversi della DFO	50
Aderenza alla terapia con DFO	53
Gravidanza e uso di DFO	54
Altri farmaci ferrochelanti	55
Deferiprone (L1) Ferriprox	55
Meccanismo d'azione del Deferiprone	55
Efficacia del Deferiprone	56
Eventi avversi del Deferiprone	57
Terapia di ferrochelante combinata con Deferiprone e DFO	59
Gravidanza e uso di Deferiprone	60
Deferasirox – Exjade	60
Meccanismo d'azione del Deferasirox	61
Efficacia del Deferasirox	61
Eventi avversi del Deferasirox	62
Gravidanza e uso di Deferasirox	63

Capitolo 5 Problemi clinici associati alla talassemia e loro trattamento **64**

Ipersplenismo	64
Splenectomia e infezioni	65
Complicanze cardiache ed endocrine	66
Complicanze cardiache	67
Complicazioni endocrine	70

Capitolo 6 Infezioni nella talassemia **78**

Infezioni associate alle trasfusioni	79
Infezione da virus dell'Epatite B (HBV)	81
Infezione da virus dell'Epatite C (HCV)	83
Altri virus	87
Nuovi patogeni	88
Nuovi eventi da vecchi patogeni	88
Sicurezza trasfusionale	89
Sicurezza e disponibilità di sangue nei paesi in via di sviluppo	90
Complicanze della talassemia major non curata	91

Capitolo 7 Talassemia intermedia ed altre forme di talassemia **92**

Diagnosi	93
Gestione clinica della talassemia intermedia	95
Ferrochelazione	95
Problemi clinici nella talassemia intermedia	95
Talassemie associate ad "emoglobina anomala" o a varianti emoglobiniche strutturali	98
Composti di "emoglobine anomale" e β -talassemia	98
α -talassemia	99

Capitolo 8 Regimi terapeutici standardizzati e futuri approcci **101**

Trapianto di midollo osseo (TMO)	101
Che cosa è il trapianto di midollo osseo?	101
Quali sono i rischi del TMO?	102
Altri approcci al TMO	104
Trapianto da cordone ombelicale (CO)	105
Conclusione	106

Capitolo 9	Altre modalità di trattamento	107
	Induttori fetali dell'emoglobina	107
	Terapia genica	107
	Diagnosi pre-impianto e compatibilità HLA	108
Capitolo 10	Aspetti psicosociali	109
	Il paziente	109
	I genitori	109
	I pazienti e i genitori	110
	Informazioni e supporto	110
	Il bambino, l'adolescente e il paziente adulto con talassemia major	111
Capitolo 11	Informazioni supplementari	115
	Sopravvivenza e qualità di vita	115
Capitolo 12	Epidemiologia e prevenzione della talassemia	119
	Epidemiologia	119
	Prevenzione	120
	L'importanza della prevenzione	121
	Come si eredita la talassemia	121
	I portatori di β -talassemia	121
	Perché è importante sapere se sei portatore/ portatrice	121
	Altre "emoglobine anomale" e alterazioni ereditarie dell'Hb	123
	α talassemia	124
	Come sapere se sei un portatore	125
	Prove di laboratorio per identificare il portatore di β -talassemia	126
	Chi deve effettuare lo screening per la talassemia	127
	Consanguineità	128
	Coppia "a-rischio"	128
	Diagnosi prenatale	128
	Glossario	133
	Dieta e talassemia	143
	T2* per la valutazione dell'accumulo di ferro cardiaco	148
	Tabelle riassuntive	149
	Abbreviazioni, unità e misure utilizzate nel testo	154
	Siti Web utili	156
	Corrispondenza utile	159
	Ringraziamenti	164



Prefazione

La Federazione Internazionale Talassemia (TIF) è stata istituita nel 1986 con l'obiettivo di promuovere politiche volte alla prevenzione e alle appropriate cure mediche nella talassemia, in tutto il mondo. I principali obiettivi della TIF sono stati la creazione e l'ampliamento delle associazioni nazionali di talassemia e lo sviluppo di un programma educativo per avere specialisti nel campo della talassemia attraverso la formazione continua. In questo contesto, la TIF ha posto l'accento sul rafforzamento di gruppi nazionali di pazienti/genitori, in quanto rappresentano la principale forma di pressione sulle autorità sanitarie per la promozione delle politiche nazionali, per una efficace prevenzione e per far conoscere le cure mediche più aggiornate nella talassemia.

Le associazioni di talassemia svolgono anche un ruolo chiave nelle campagne di sensibilizzazione del pubblico, attività importanti in qualsiasi programma volto al controllo della talassemia.

La TIF ha anche riconosciuto l'importanza di istituire un programma formativo efficace, organizzando aggiornamenti regionali, nazionali, e internazionali, seminari e conferenze. Ha curato la pubblicazione di una vasta gamma di materiale divulgativo – tradotto in molte lingue – con informazioni di base per i pazienti, i genitori e per il pubblico in generale, che comprende informazioni sulla malattia, sul suo trattamento e sulla prevenzione, ma anche di testi scientifici per il personale sanitario coinvolto nella gestione clinica della talassemia.

Questo testo sarà di grande aiuto per offrire ai pazienti e ai genitori una fonte notevole di informazioni, di aggiornamenti – esposti in forma semplice, in parte attraverso illustrazioni – che comprendono tutti gli aspetti della talassemia, la causa e la natura della malattia, le possibilità di cura, la prevenzione nonché gli aspetti sociali ed emozionali.

La TIF è estremamente grata al suo Coordinatore Scientifico, la Dr. Androulla Eleftheriou, per aver accettato lo stimolante compito di scrivere questo testo. Spero anzi, sono fiducioso, che questo nuovo e approfondito aggiornamento aiuterà i pazienti e i genitori a

sperare ed a ricevere il sostegno di cui hanno bisogno per affrontare e combattere la talassemia.

Panos Englezos
Presidente della TIF

Introduzione dell'autore

Cari amici,

Quando il Presidente del Consiglio di Amministrazione della Federazione Internazionale Talassemia mi ha chiesto di prendere in considerazione la stesura di un libro sulla talassemia concentrandosi sulle esigenze dei pazienti e genitori, ho esitato – mi è sembrato un compito scoraggiante ...poiché da alcuni anni vi era una pubblicazione di grande successo e di larga diffusione, scritta da esperti sulla talassemia. Da allora, tuttavia, i progressi compiuti in tutti gli aspetti connessi al controllo della talassemia sono stati numerosi e significativi.

Ho deciso, pertanto di accettare questa sfida e di scrivere questo libro dove riportare i più recenti aggiornamenti, ma anche per un'altra serie di motivi. In primo luogo, sono profondamente partecipe nell'attività della TIF e impegnata a promuovere i suoi obiettivi. L'altro fattore per me importante è l'amore per la grande famiglia della talassemia di tutto il mondo di cui mi sento parte.

Ho scritto questo libro, principalmente per pazienti e genitori per dare loro precise e aggiornate informazioni sulla talassemia – sulla malattia, sul trattamento e sulla prevenzione. Lo sforzo è stato anche quello di esporre queste conoscenze in modo chiaro e in un linguaggio semplice. Questo non è stato sempre possibile, in particolare nei capitoli in cui l'eccessiva preoccupazione di semplificare il linguaggio avrebbe potuto alterare il significato dell'argomento. Tuttavia, spero che il ricco glossario presente alla fine del libro, così come le numerose illustrazioni e tabelle presenti, aiuteranno il lettore alla più completa comprensione del testo in quelle parti in cui non è stato possibile semplificarlo.

Il lettore noterà che è stata data più importanza a determinati capitoli: ho preferito approfondire più in dettaglio alcuni capitoli riguardanti il regime di trattamento, importante per il paziente, per la sua sopravvivenza e la qualità di vita. In altri capitoli, come nel caso della parte cardiologica, la terminologia specialistica medica e tecnica mi ha impedito di soffermarmi maggiormente.

Tutte le informazioni riportate, sono state selezionate da relazioni e recensioni pubblicate e la TIF può fornire, al lettore che lo richieda,

pubblicazioni aggiornate su qualsiasi argomento qui trattato. Questo libro, insieme con il gioco “Gioca e impara a conoscere la talassemia” e il fumetto “About thalassaemia” potrà aiutare i pazienti di tutte le età ed i loro genitori ad acquisire maggiore conoscenza sulla talassemia e sul suo trattamento.

È inoltre auspicabile che queste pubblicazioni consentano ai pazienti ed ai genitori a familiarizzare con molti dei termini medici che sentono interagendo con il personale medico o attraverso la lettura di libri e riviste scientificamente orientati sulla talassemia.

I pazienti affetti da malattie croniche che vivono nei paesi con politiche sanitarie adeguate per sensibilizzare l'opinione pubblica e per il controllo della talassemia e di altre malattie genetiche sono di solito ben informati sulla loro malattia, e sono continuamente aggiornamenti. Al contrario, i pazienti che vivono nei paesi in via di sviluppo hanno spesso bisogno di sostegno e di acquisire maggiori informazioni – informazioni che sono di fondamentale importanza sia per aiutare i singoli nella lotta contro la malattia, sia per fare in modo che i governi adottino le politiche sanitarie idonee per un trattamento appropriato.

Infine, questo libro include un piccolo capitolo su come prevenire la nascita di un bambino affetto da talassemia – argomento importante, sia sotto il profilo di salute pubblica, nonché per garantire la qualità del trattamento per i pazienti già nati. Infatti, ulteriori nascite di bambini malati ridurrebbero notevolmente le risorse disponibili per fornire ai pazienti esistenti le cure più appropriate.



Dr Androulla Eleftheriou

Prefazione all'edizione italiana

Ringrazio la Dr. Androulla Eleftheriou e la TIF per avermi proposto di curare l'edizione italiana di "About Thalassaemia".

Questo testo è rivolto a tutti i pazienti affetti da talassemia ed ai genitori e riporta dettagliate e aggiornate informazioni sulla malattia.

La gestione clinica della talassemia vede impegnati medici, infermieri, pazienti e genitori. Insieme partecipano all'esperienza emozionante dell'avanzamento delle conoscenze e del radicale cambiamento della prognosi di una malattia ad esito fatale. I protocolli di trattamento hanno consentito una radicale trasformazione della talassemia verso una malattia a prognosi aperta, che si può curare bene e dalla quale si può guarire. Questo è possibile nei paesi occidentali, dove le politiche sanitarie idonee per sensibilizzare i cittadini e promuovere il controllo della talassemia hanno consentito di raggiungere livelli ottimali di prevenzione e cura. I pazienti affetti da talassemia che vivono nei paesi in via di sviluppo hanno spesso bisogno di supporto per sensibilizzare i governi affinché introducano programmi di prevenzione e di trattamento secondo le linee guida più recenti.

L'autrice, interprete degli obiettivi e delle finalità della TIF, del Presidente Panos Englezos e di tutto il Comitato Direttivo, espressi dal motto **"uguale accesso alla qualità delle cure, per ogni paziente con talassemia, in tutto il mondo"**, si è voluta soffermare sugli aspetti emergenti della prevenzione e del trattamento riportando le conoscenze più aggiornate sulla ferrochelazione, presidio indispensabile e insostituibile per la sopravvivenza e la qualità di vita dei soggetti affetti da talassemia.

Dr. Anna Meo

Curriculum Vitae

La Dr. Anna Meo specialista in Pediatria ed in Ematologia Clinica e di Laboratorio ha svolto la propria attività assistenziale, di ricerca e di formazione prevalentemente nel settore delle sindromi talassemiche e delle anemie ereditarie presso l'Università di Messina.

Nell'ambito della talassemia, l'attività clinica è rivolta alla cura dei pazienti affetti da talassemia ed emoglobinopatie e di quelli sottoposti a trapianto di midollo osseo. L'attività di ricerca è focalizzata sulla prevenzione, sugli aspetti del metabolismo e del sovraccarico marziale e delle complicanze d'organo nella talassemia. Ha partecipato a numerosi studi multicentrici nazionali e internazionali. L'attività didattica e formativa è stata rivolta agli studenti del corso di laurea in medicina e chirurgia, di scienze infermieristiche, di scienze motorie, agli specializzandi di pediatria e di chirurgia pediatrica dell'Università di Messina. È tra i docenti del master di Bioetica e Sessuologia presso l'Istituto Teologico S. Tommaso di Messina. Ha approfondito le tematiche di bioetica e diagnosi prenatale presso l'Istituto di Bioetica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Capitolo 1

Sangue e talassemia

Le talassemie sono un gruppo di disordini ereditari che impediscono la formazione di una adeguata quantità e qualità di sangue. L'organismo ha bisogno di sangue per sopravvivere, ed è pertanto importante comprendere qualsiasi alterazione che riguarda il sangue e le sue ripercussioni sul corpo umano.

Il sangue – fiume della vita

Il sangue è un fluido vitale che trasporta principi nutritivi a tutti gli **organi** e **tessuti** del corpo e rimuove le sostanze di scarto. Un individuo sano adulto possiede circa 5-6 litri di sangue pari al 7-8% del peso totale.

Il sangue viene distribuito all'organismo attraverso il cuore, il quale pompa il sangue attraverso una rete di "tubicini" chiamati vasi sanguigni. Vi sono tre differenti tipi di vasi sanguigni: arterie, vene e capillari (**vedi 1a, 1b**), ciascuno con una diversa dimensione e funzione. L'insieme dei vasi costituisce il sistema circolatorio (**vedi 1a**).

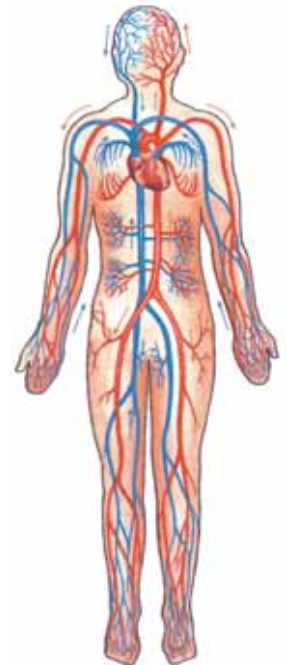
Il ruolo del sangue

Il sangue adempie a molte importanti funzioni:

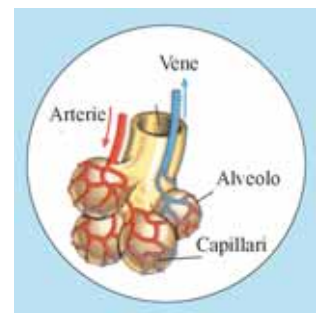
- (i) trasporto di ossigeno: l'organismo, attraverso il sangue, riesce ad assicurare i nutrienti essenziali che sono necessari per le funzioni vitali e a rimuovere le sostanze di scarto eliminare. Per esempio, tutte le cellule e gli organismi viventi hanno bisogno di **ossigeno** – un gas che si trova nell'aria e che noi respiriamo – necessario per la sopravvivenza e per svolgere le funzioni vitali. Il sangue assume l'ossigeno dai **polmoni** e lo trasporta a tutti i distretti dell'organismo.
- (ii) lega l'**anidride carbonica** – un altro gas che è un prodotto di scarto rilasciato dalle cellule – la trasporta fino ai polmoni per essere rilasciata nell'ambiente esterno, attraverso gli atti respiratori. Il sangue raccoglie anche altri prodotti di scarto, quali urea e acido urico, conducendoli al **fegato** e ai **reni**. I prodotti di scarto sono eliminati dal sangue con le urine e con le feci (**vedi 1c**).

1a

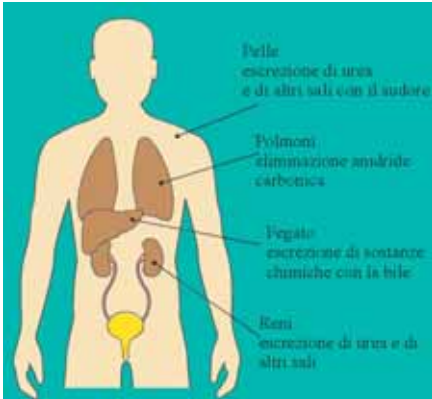
rosso = sangue artcrioso
blu = sangue venoso



1b

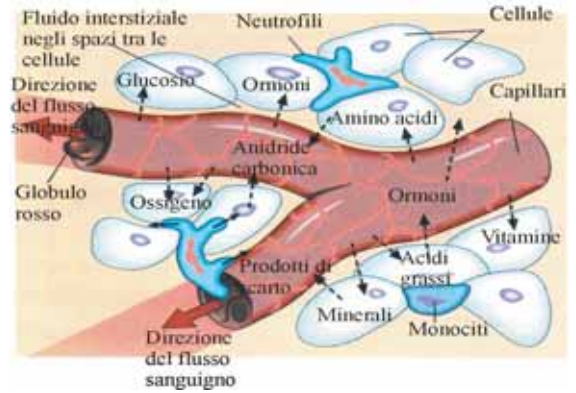


1c



1d

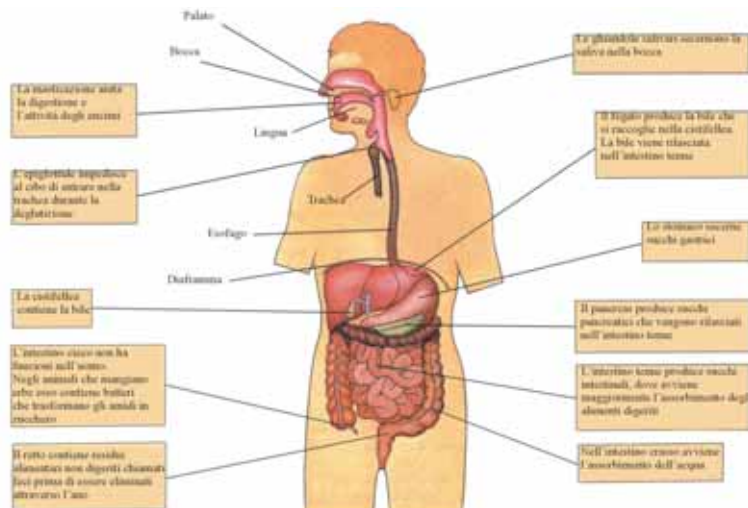
Scambi tra il sangue e i tessuti attraverso i vasi capillari



Il sangue inoltre

- (iii) trasporta speciali sostanze chimiche chiamate **ormoni**, che regolano le funzioni di sistemi importanti dell'organismo, quali il sistema **endocrino**, **sessuale** e **riproduttivo**
- (iv) trasporta principi nutritivi a differenti parti del corpo – **proteine**, **grassi** e **carboidrati** che derivano dagli alimenti digeriti nell'**apparato gastrointestinale** (vedi 1d, 1e)
- (v) aiuta l'organismo a combattere infezioni e malattie attraverso cellule che fanno parte del sistema di difesa, il **sistema immunitario**.

1e



La composizione del sangue

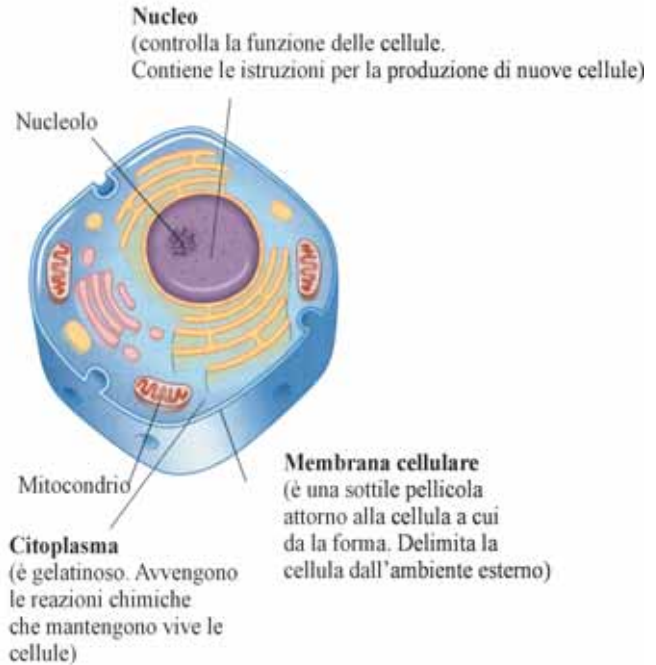
Il sangue è prodotto nel midollo osseo (**vedi 1f**), un tessuto che si trova nella parte centrale delle ossa (cavità centrale). Nei bambini il sangue si forma in diversi tessuti, negli adulti il sangue viene prodotto soltanto nel midollo osseo della teca cranica, delle vertebre, delle coste e della pelvi.

Il sangue intero

Il sangue è costituito da due parti: **(i)** una parte non cellulare e **(ii)** una parte cellulare. L'organismo è costituito da trilioni di microscopiche unità che insieme formano le cellule. Le cellule sono molto piccole per essere visibili ad occhio nudo. In molti tessuti si trovano assemblate insieme, ma nel sangue esse scorrono liberamente. Ciascuna cellula presenta tre compartimenti principali: il centro o nucleo, la sostanza attorno al nucleo che costituisce il citoplasma, e la struttura che delimita la cellula – membrana cellulare (**vedi 1g**). All'interno di questi principali compartimenti si trovano numerose altre strutture più piccole, ognuna delle quali con una funzione specifica. Comunque la gran parte di ogni cellula è costituita da acqua, con proteine, grassi, carboidrati, acidi nucleici, molecole, ioni inorganici e molecole disperse. Vi sono centomila tipi diversi di proteine, componenti fondamentali delle cellule, che svolgono differenti funzioni:

1. provvedono alla formazione di strutture cellulari
2. funzionano come enzimi catalizzatori di reazioni chimiche indispensabili per le funzioni vitali
3. controllano le interazioni tra le superfici cellulari
4. controllano l'espressività dei geni
5. replicano materiale genetico

1g cellule

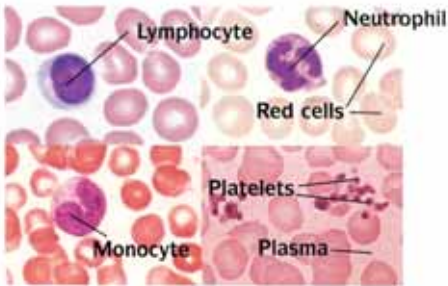


TIPICA CELLULA UMANA



1f midollo osseo

1h composizione del sangue

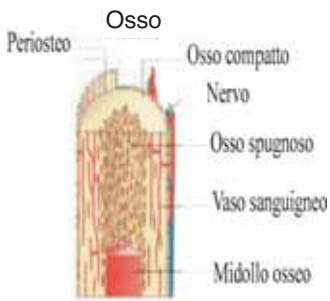


Composizione del sangue:
Linfociti, Monociti, Neutrofilii,
Globuli rossi, Piastrine, Plasma

(i) la parte non cellulare del sangue è un liquido di colore giallo citrino chiamato plasma che rappresenta circa il 55% del sangue intero. Il plasma è costituito da acqua e sali, e contiene anche importanti proteine che trasporta all'organismo, come:

- **albumina**, la principale proteina del sangue
- **globuline**, che comprendono anche le gamma globuline che sono costituite da migliaia di anticorpi che proteggono l'organismo dalle infezioni e dalle malattie
- **fibrinogeno**, essenziale per la coagulazione del sangue, poichè limita la fuoriuscita di sangue dall'organismo o dai vasi dopo un danno

1f



(ii) la componente cellulare del sangue risulta costituita da tre tipi diversi di cellule: i globuli rossi o **eritrociti**, i globuli bianchi o **leucociti** e le piastrine o **trombociti (vedi 1h)**.

Globuli rossi (GR) o eritrociti. L'organismo contiene circa 4500000-5000000/mm³ di GR – circa il 45 % del volume ematico totale. I GR hanno la vita media più lunga rispetto ad ogni altra cellula del sangue (circa 100/120 gg).

La funzione primaria dei globuli rossi è di trasportare ossigeno ai tessuti, legando l'ossigeno ad un composto chiamato **emoglobina** che lo trasporta a ciascuna cellula del corpo. Ciascun GR contiene molte molecole di emoglobina, circa 300 milioni, che conferiscono al sangue il caratteristico colore rosso. L'emoglobina è talmente abbondante nei globuli rossi che questi non possono contenere altre strutture, come invece avviene nelle altre cellule con il nucleo (vedi 1h).

La membrana o strato più esterno dei globuli rossi è molto flessibile come una bolla di sapone. Ciò consente alla cellula di dirigersi in molte direzioni senza rompersi specialmente quando attraversa i vasi sanguigni più sottili (i capillari) per cedere ossigeno ai tessuti.

I globuli rossi contengono anche una quantità cospicua di un enzima, l'anidrasi carbonica che gioca un ruolo importante nel trasporto di anidride carbonica dai tessuti ai polmoni.

Leucociti o globuli bianchi (GB) (vedi 1h), rappresentano circa l'1% del sangue, hanno un ruolo fondamentale nella difesa dell'organismo contro l'invasione di agenti infettivi quali batteri, virus, funghi e parassiti. I GB sono suddivisi in sottogruppi ciascuno dei quali contribuisce in modo diverso alla lotta e alla prevenzione di infezioni e di danni tissutali. Secondo le loro caratteristiche morfologiche sono classificati in:

- **granulociti** o cellule polimorfonucleate, così chiamati per il loro aspetto granulare e per il nucleo lobato. In relazione alla colorazione assunta in laboratorio sono classificati in:
 - **neutrofili** (72% dei GB) (vedi 1i), blu alla colorazione
 - **eosinofili** (1.5% dei GB) (vedi 1j), rossi alla colorazione
 - **basofili** (0.5% dei GB) (vedi 1k), viola alla colorazione.

Altri globuli bianchi sono:

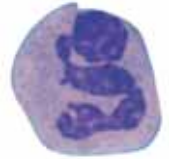
- **monociti** (4% dei GB) (vedi 1l)
- **linfociti** (24% dei GB) (vedi 1h)

I globuli bianchi sono più grandi dei globuli rossi ma sono meno numerosi – circa 7000/mm³ di sangue – e la loro vita media è di 18-36 ore.

Piastrine. Hanno un ruolo cruciale e specifico nel sangue – iniziano il processo di coagulazione attivando l'emostasi, necessaria per prevenire la fuoriuscita di sangue da un vaso sanguigno danneggiato (vedi 1m). Le piastrine sono le cellule più piccole del sangue (vedi 1h, 1m). Sono circa 200mila/mm³ con una vita media di 97/100 ore. Sia i globuli bianchi che le piastrine ma non i globuli rossi, contengono una parte centrale – **nucleo** – e una periferica – **citoplasma**.

I tre tipi di cellule ematiche – globuli rossi, globuli bianchi e piastrine – derivano tutte dalla stessa cellula precursore, chiamata anche **cellula staminale emopoietica**. Le cellule iniziano a moltiplicarsi in maniera estremamente rapida. In appena quattro settimane, 10 cellule precursori possono moltiplicarsi e formare sino a 30 trilioni di globuli rossi, 20 bilioni di globuli bianchi e 1.2 trilioni di piastrine – sufficienti per rimpiazzare ciascuna cellula del sangue dell'organismo.

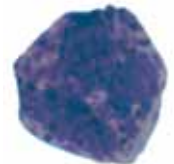
1i neutrofili



1j eosinofili



1k basofili



1l monocita



poster Sysmex

I gruppi sanguigni:

I gruppi sanguigni principali sono quattro: A, B, AB e O, identificati attraverso il tipo di proteina – definita come marcatore o antigene – presente sulla superficie dei globuli rossi. Il sangue di ogni individuo appartiene ad uno di questi quattro gruppi principali A, B, AB e O.

Gruppo sanguigno A – Presenza dell' antigene A sulla superficie dei globuli rossi

Gruppo sanguigno B – Presenza dell'antigene B sulla superficie dei globuli rossi

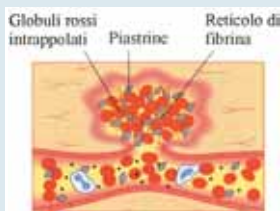
Gruppo sanguigno AB – Presenza dell'antigene A e uno B sulla superficie dei globuli rossi

Gruppo sanguigno O – I globuli rossi non hanno nè antigene A nè antigene B sulla loro superficie

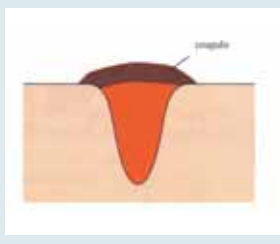
I globuli rossi contengono anche un altro antigene non correlato al gruppo sanguigno – antigene Rhesus (Rh). Il sangue che contiene l'antigene Rh viene definito come Rh positivo, mentre il sangue privo dell'antigene Rh viene definito come Rh negativo.

Sono stati identificati più di venti altri tipi di gruppi sanguigni ma quelli sopra riportati sono i più importanti e i più testati.

Vi sono parecchie ragioni per conoscere il proprio gruppo sanguigno. La condizione più importante è quando un soggetto ha bisogno di ricevere sangue da un'altra persona, cioè quando è necessaria un'emotrasfusione (**vedi 1n**). In una trasfusione di sangue, il sangue del donatore (il soggetto che dona il sangue) e il sangue del ricevente (il soggetto che riceve il sangue) devono essere attentamente controllati in modo che il ricevente non rigetti il sangue del donatore. La procedura per il controllo del gruppo del sangue del donatore e dell'antigene Rh con il ricevente di solito vengono effettuate presso il laboratorio del centro trasfusionale e rappresentano la prova di compatibilità. Se il gruppo sanguigno e il fattore Rh non sono identici l'organismo del ricevente identificherà il sangue ricevuto come estraneo e cercherà di distruggerlo. La forte reazione dell'organismo contro il sangue estraneo non compatibile può determinare una grave malattia che può condurre a morte se non viene diagnostica e trattata tempestivamente.



- 1 Lesione cutanea per cui vi è fuoriuscita di sangue.
- 2 Quando le **piastrine** vengono in contatto con l'aria trasformano il **fibrinogeno** in **fibrina** (filamenti di fibrina). I filamenti formano una rete sulla lesione.
- 3 I globuli rossi rimangono intrappolati nella rete e formano il coagulo che copre la lesione.
- 4 Il coagulo si asciuga e forma una crosta. Sotto la crosta cresce la pelle nuova.



Le malattie del sangue:

Molte malattie sono causate da alterazioni del sangue. Queste patologie sono suddivise in rapporto alle componenti del sangue alterate: vi sono malattie dei globuli rossi, dei globuli bianchi e della coagulazione.

Gruppo	Può donare a	Può ricevere da
A	A e AB	A e O
B	B e AB	B e O
AB	AB	Tutti i gruppi
O	Tutti i gruppi	O

Tra le malattie dei globuli rossi sono comprese le talassemie. Una delle più comuni affezioni dei globuli rossi è l'anemia – una malattia in cui vi è una abnorme riduzione dei globuli rossi e dei livelli di emoglobina. Il sintomo comune dell'anemia è la fatica (stanchezza), poiché il sangue non è sufficiente a trasportare e distribuire ossigeno ai tessuti. La forma più comune di anemia è l'anemia da carenza di ferro, caratterizzata da una ridotta produzione di globuli rossi da parte del midollo osseo. Questo tipo di anemia può essere curato attraverso la semplice somministrazione di farmaci contenenti ferro ai pazienti che ne sono affetti.



Vi sono altre forme più gravi di anemia. Nelle anemie emolitiche per esempio, i globuli rossi sono distrutti rapidamente. Nella talassemia major, i globuli rossi sono distrutti non appena vengono prodotti e il midollo osseo non può produrre un sufficiente numero per rimpiazzarli. Queste malattie sono ereditarie, vengono trasmesse dai genitori ai figli e sono molto gravi. Per molti anni, sono state considerate malattie incurabili che portavano a morte i pazienti malati in tenera età; oggi invece, con appropriati trattamenti, i pazienti possono raggiungere l'età adulta ed avere una buona qualità di vita.

La talassemia major:

La talassemia major nota come **anemia mediterranea** o **anemia di Cooley**, si pensava fosse limitata alle aree intorno al Mar Mediterraneo, da cui il nome di Anemia Mediterranea o talassemia (thalassa-anemia) – quest'ultima derivante dalla parola greca "thalassa" che significa mare cioè anemia diffusa nei paesi vicino al Mar Mediterraneo. La malattia è anche denominata Anemia o Morbo di Cooley, dal nome di Thomas Cooley, un pediatra americano che, insieme con il Dott. Perl Lee, per primo ha descritto e riportato alcuni dei segni clinici caratteristici associati a questa malattia nel 1927, su pazienti di origine italiana.

La talassemia major, che rappresenta la forma più grave delle sindromi

talassemiche, è il principale argomento di questo testo. La malattia è comune nei paesi temperati nel mondo; tuttavia, la migrazione dei popoli ha diffuso la talassemia in molte parti del mondo dove precedentemente non era comune. In particolare paesi del nord come l'Inghilterra, gli Stati Uniti, il Canada e la Germania ora hanno un numero significativo di casi dovuti alle migrazioni dal Sud Europa e dall'Asia.

Capitolo 2

Genetica e talassemia

La talassemia è una malattia genetica ereditaria, trasmessa dai genitori ai figli attraverso i geni. Non è trasmessa attraverso sangue, aria e acqua, contatti fisici o sessuali con un paziente e non è causata da malnutrizione o patologie.

I geni

I geni sono modelli unici di ogni individuo e – fornendo tutte le informazioni biologiche necessarie per il controllo della crescita e dello sviluppo per tutta la sua vita – rappresentano le unità biologiche dell’eredità. La parte fondamentale di ciascun gene è una sostanza chimica chiamata acido desossiribonucleico o DNA.

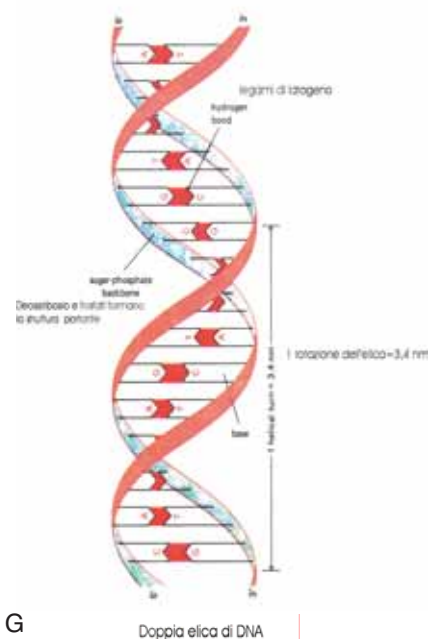
DNA (vedi 2a) – Il DNA è simile ad una scala, con due strutture parallele che supportano una serie di gradini. Ciascun gradino è formato da due molecole, chiamate basi, appaiate insieme. Ciascuna base è rappresentata da una differente lettera: C, G, A, T - C citosina, G guanina, A adenina, T timina. Queste quattro basi si appaiano sempre con la stessa modalità: A con T e C con G (vedi 2b). L’ordine in cui le basi sono posizionate sul filamento costituisce il codice genetico dell’organismo.

Il DNA di un organismo costituisce il suo genoma. Il genoma umano contiene migliaia di geni.

Il DNA fornisce le istruzioni per costruire tutte le molecole coinvolte nelle funzioni biologiche di un organismo, come per esempio le proteine. Il processo di formazione di una molecola coinvolge la macchina biologica cellulare, leggendo l’informazione portata da un gene. Questa informazione è copiata in una molecola simile al DNA chiamata RNA, o acido ribonucleico.

Come il DNA, l’RNA contiene le basi guanina, adenina e citosina (G, A e C), ma al posto della timina la quarta base nell’RNA è l’uracile (U). L’RNA differisce dal DNA anche perché è formato da un singolo filamento anzichè doppio. La funzione dell’RNA è di agire come messaggero (mRNA) per portare l’informazione dal DNA alla macchina biologica cellulare responsabile della formazione dei prodotti biologici

2a DNA



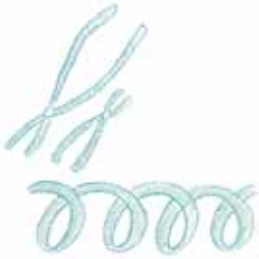
2a DNA



2b genoma



2c cromosomi



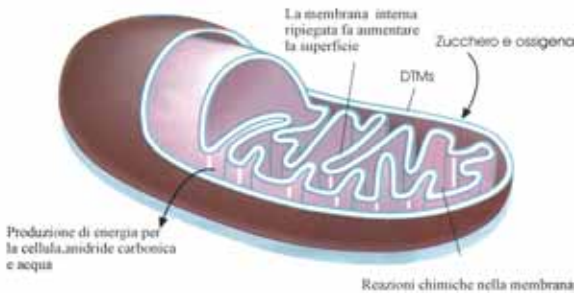
come per esempio le proteine. Un gran numero di geni sono necessari per portare a termine le tante e complicate funzioni biologiche degli organismi umani. Questi geni sono tenuti legati insieme su pezzi estremamente lunghi di DNA chiamati **cromosomi**. Ciascuna cellula umana (eccetto sperma e cellule uovo) ha due copie di ciascun cromosoma, una di origine materna e l'altra paterna.

Tipi differenti di organismi hanno differente numero di cromosomi. L'uomo ha 23 paia di cromosomi o 46 in tutto (**vedi 2c**). 22 paia o un totale di 44 sono gli stessi sia nei maschi che nelle femmine e sono chiamati **autosomi**, mentre un paio, i due **cromosomi sessuali** stabiliscono il sesso. Ogni essere umano riceve per ogni coppia, un cromosoma dal padre e uno dalla madre. Dopo anni di ricerca, è stato possibile identificare numerosi geni che se alterati sono responsabili di differenti malattie chiamate disordini genetici.

I **disordini genetici** sono suddivisi in quattro categorie:

1. **Anomalie cromosomiche** – queste risultano quando interi cromosomi o larghi segmenti sono deleti, duplicati o alterati.
2. **Disordini di un singolo-gene** – quando un cambio o mutazione a livello di un gene causa cambiamenti o interruzioni nella sintesi del prodotto di un singolo gene.
3. **Multifattoriale** – questo disordine risulta da cambiamenti (mutazioni) in più geni, spesso associati a cause ambientali – alcuni fattori devono agire insieme prima che si manifesti una condizione patologica.
4. **Mitocondriale** – disordini causati da cambiamenti (mutazioni) nel DNA non cromosomico localizzato in piccole strutture del citoplasma cellulare, conosciute come mitocondri (**vedi 2d**), la stazione dell'energia cellulare.

2d mitocondri (catena respiratoria)



La talassemia è un disordine di un singolo gene ed è trasmessa dai genitori ai figli attraverso una delle quattro modalità descritte per la prima volta dal monaco Gregorio Mendel nel 1865. Questi termini sono:

- (i) autosomico dominante
- (ii) autosomico recessivo

(iii) X-linked dominante

(iv) X-linked recessivo

Questi termini sono usati in genetica per descrivere il fenotipo risultante dal gene modificato (genotipo) ereditato da (i) un solo genitore (autosomico dominante) o dal (ii) contributo di entrambi i genitori (autosomico recessivo) o soltanto (iii) attraverso alterazioni del cromosoma sessuale da un genitore (X-linked dominante), o (iv) di ambedue i cromosomi sessuali (X-linked recessivo).

La talassemia è un disordine ereditario di un singolo gene trasmesso dai genitori al figlio con **modalità di tipo autosomico recessivo**.

Una malattia autosomica può colpire sia maschi che femmine poiché l'alterazione è su uno degli autosomi, non sui cromosomi che determinano il sesso.

Recessivo significa che il figlio eredita il gene difettoso da entrambi i genitori per sviluppare la condizione clinica grave della talassemia major.

Individui che ereditano il gene difettoso da entrambi i genitori sono detti **omozigoti**; nel caso della beta talassemia essi sono definiti come pazienti con beta talassemia omozigote. Possono anche essere definiti come affetti da talassemia major, anemia mediterranea o anemia di Cooley. Questi soggetti svilupperanno tutti i sintomi associati alla malattia.

Quelli che ereditano un gene normale da un genitore e uno alterato dall'altro sono detti **eterozigoti**, o nel caso della beta-tallemia, beta-tallemia eterozigote. Altri termini usati sono portatore di trait talassemico o individuo con talassemia minor. Questi soggetti non presentano sintomi di malattia ma possono trasmettere il gene difettoso ai loro figli.

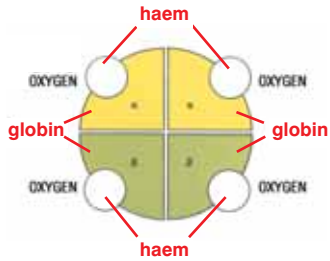
Il difetto dei globuli rossi che determina la talassemia major

Come descritto nel Capitolo 1, la talassemia è un disordine genetico ereditario del sangue; più specificatamente è un disordine che determina un'alterazione nella sintesi dell'emoglobina contenuta nei globuli rossi.

L'emoglobina e il ferro

L'emoglobina (**vedi 2e**) è una molecola specializzata – una proteina – che

2e Emoglobina



2f



si trova nei globuli rossi, la cui principale funzione è quella di trasportare l'ossigeno in ogni parte del corpo. Ogni globulo rosso contiene 300 milioni di molecole di emoglobina.

Una molecola di emoglobina è composta da due parti:

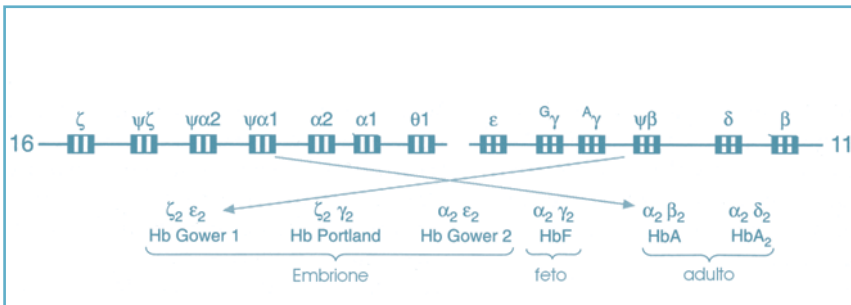
- (i) una proteina chiamata globina costituita da quattro catene proteiche arrangiate a coppie (vedi 2e, 2f). Le catene sono di diversi tipi – le α catene, α_2 e le catene non α , β_2 , γ_2 , δ_2 , ζ_2 , ϵ_2 , appaiate come $\alpha_2\beta_2$, $\alpha_2\gamma_2$, $\alpha_2\delta_2$, $\alpha_2\zeta_2$, $\alpha_2\epsilon_2$.
- (ii) il ferro dell'eme – una struttura ad anello sintetizzata nel mitocondrio della cellula e nel citosol. Una molecola di ferro contenuta nel ferroeme consente il trasporto dell'ossigeno nell'organismo. Infatti, il ferro lega e libera l'ossigeno facilmente, divenendo mezzo perfetto per cedere ossigeno ai tessuti e alle cellule.

Gli adulti sani hanno un patrimonio di ferro corporeo di 4g di cui il 75% – circa 3g – è utilizzato per la sintesi dell'emoglobina. La produzione e la sintesi dell'emoglobina (Hb) è controllata da vari geni: i geni α localizzati sul cromosoma 16 e i geni β , γ , δ localizzati sul cromosoma 11.

Quattro geni codificano per le catene α e due geni codificano per le catene β (vedi 2g). Nonostante il diverso numero di geni responsabili del controllo della sintesi delle catene α e β , queste due catene sono prodotte esattamente in uguale quantità.

2g

I clusters dei geni globinici α e β sono localizzati rispettivamente sui cromosomi 16 e 11

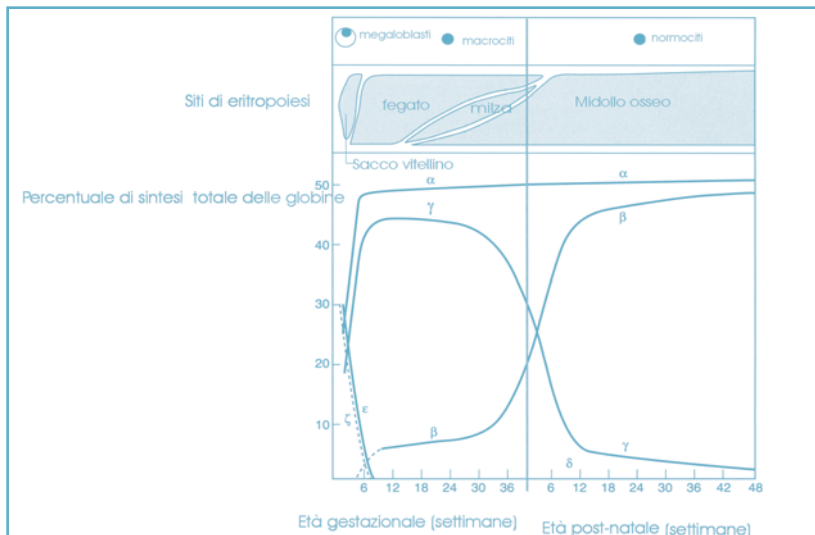


I diversi tipi di emoglobina risultano da appaiamenti di differenti catene e di differenti tipi di emoglobina prodotta in ogni stadio della vita (**vedi tabella 2h e figura 2h**):

tabella 2h

Catena α	Catena non- α	Hb	Tipo di emoglobina	Epoca di produzione
ζ	ϵ	$\zeta 2\epsilon 2$	Gower 1	Prime 8 settimane di gestazione
α	ϵ	$\alpha 2\epsilon 2$	Gower 2	Prime 8 settimane di gestazione
ζ	γ	$\zeta 2\gamma 2$	Hb Portland	Prime settimane di gestazione e idrope fetale dovuta ad talassemia omozigote
α	γ	$\alpha 2\gamma 2$	HbF	Principale emoglobina dalla sesta settimana di gestazione al termine. <1% nell'adulto normale
α	β	$\alpha 2\beta 2$	HbA	Al di sopra del 10% nel feto normale dall'ottava settimana di gestazione. Principale emoglobina nell'adulto normale
α	δ	$\alpha 2\delta 2$	HbA2	Emoglobina prodotta a 1/30esimo rispetto ai livelli di HbA. <3% nell'adulto normale

2h



2h

L'eritropoiesi e la sintesi delle diverse globine in ogni fase dello sviluppo embriofetale

Dalle Linee guida per il Trattamento Clinico della Talassemia

I geni che controllano la sintesi della globina

Il difetto specifico che determina la β -talassemia major si trova nel gene che controlla la produzione delle catene β nella parte globinica dell'emoglobina.

Il risultato di questo difetto genetico comporta la non produzione o una minima produzione di catene globiniche β , lasciando i globuli rossi con un solo tipo di catena, le catene α . Questo sbilanciamento impedisce la produzione di emoglobina normale, che richiede la presenza di entrambe le catene α e β per la corretta funzione. La produzione di globuli rossi – processo chiamato eritropoiesi (dal greco erythros, cellule rosse, e poiesis, produzione) – è gravemente alterata.

Il difetto nel gene responsabile della sintesi di catene β dell'emoglobina è dovuto, come menzionato precedentemente, a cambiamenti singoli in una base pari (mutazioni puntiformi) o alla mancanza di pezzi del gene (delezioni).

Sono state identificate più di 200 mutazioni che possono alterare il normale funzionamento del gene della β globina. Dal tipo di mutazione dipende il grado di sintesi dell'emoglobina, che porta ad una forma lieve o più grave di talassemia. Alcune mutazioni determinano una lievissima (β^{++}) o lieve (β^+) riduzione delle catene globiniche β , mentre altre mutazioni (β^0) bloccano interamente la sintesi.

I soggetti che ereditano il gene β^+ da entrambi i genitori sviluppano un forma lieve di talassemia. Quelli che ereditano il gene β^0 da entrambi i genitori, non producono catene globiniche β e molto probabilmente svilupperanno la forma più grave di talassemia. Quando i geni ereditati sono misti, non è facile predire il fenotipo risultante – β^+ β^{++} o β^+ β^0 o β^{++} β^0 .

Esempi di possibili combinazioni di β talassemia:

β^0/β^0 – talassemia major

β^+/β^+ – talassemia major

β^{++}/β^{++} – talassemia intermedia (forma più lieve di malattia)

β^+/β^{++} – talassemia major/talassemia intermedia

Genotipo / Fenotipo

La scoperta che mutazioni genetiche specifiche (genotipo) possono essere correlate ad una diversa gravità clinica di una malattia (fenotipo), come descritto sopra, è stata molto importante. Le combinazioni di tre differenti mutazioni genetiche (β^{++} , β^+ e β^0) danno infatti differenti gradi di gravità della malattia. Allo stesso modo, paesi diversi hanno combinazioni prevalenti di geni con mutazioni talassemiche più frequenti in una determinata area.

Sono riportati di seguito esempi di mutazioni gravi (0), meno gravi (+) e lievi (++):

mutazioni β^{++}	mutazioni β^+	mutazioni β^0
-101,-87,-88,-28	IVS I-110	IVS I-1
IVS I-106	IVS II-745	IVS II-1
	IVS I-5	IVS I-[-25]
		Cd 39

Numerose altre condizioni genetiche possono ridurre la gravità della malattia come:

- (i) **Diminuzione di sintesi di catene globiniche α .** Alcuni pazienti con talassemia major possono, per esempio, ereditare una mutazione che riduce la sintesi di catene globiniche α in aggiunta alla mutazione che diminuisce la sintesi di catene globiniche β . In molti casi lo sbilanciamento tra catene α/β è ridotto e la malattia assume una forma più lieve.
- (ii) **Aumentata sintesi di catene globiniche γ .** Il sangue di un soggetto adulto contiene circa l'1% di emoglobina fetale o HbF, formata da due catene α e due catene γ ($\alpha_2\gamma_2$).
Nei pazienti talassemici, la produzione di catene γ è aumentata; l'organismo cerca di compensare la mancata produzione di HbA con l'aumentata produzione di HbF. Tuttavia questo aumento non è sufficiente a ripristinare la funzione dell'HbA mancante. Alcuni pazienti con talassemia possono anche ereditare una condizione nota come Persistenza Ereditaria di Emoglobina Fetale o HPFH, in cui i livelli di HbF sono più elevati e persistono nella vita adulta. I pazienti possono anche ereditare mutazioni associate con la stimolazione dei geni globinici γ (polimorfismo γ^{Xmn}) o altre condizioni come la δ/β -talassemia che può determinare un aumento

di emoglobina fetale negli adulti (con il 5-20%) e mitigare la gravità della talassemia, mediante la riduzione dello sbilanciamento delle catene globiniche α .

La fisiopatologia della talassemia

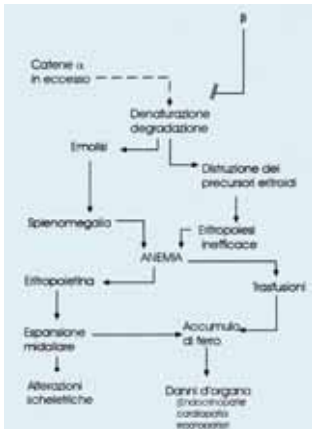
Mancanza di catene β e eccesso di catene α

Durante la gravidanza il sangue del feto contiene un tipo speciale di emoglobina chiamata emoglobina fetale (HbF) costituita da due catene α e due catene γ ($\alpha_2\gamma_2$). Questa emoglobina ha la stessa funzione di trasporto dell'ossigeno nell'organismo come quella svolta dall'emoglobina normale nei bambini più grandi e negli adulti. Dopo la nascita l'emoglobina fetale continua a svolgere la sua funzione per i primi sei mesi di vita, durante i quali viene gradualmente sostituita con l'emoglobina adulta (HbA), formata da due catene α e due β ($\alpha_2\beta_2$).

Nella talassemia major non vengono prodotte catene β , o soltanto una piccola quantità, impedendo la sintesi di emoglobina adulta e alterando gravemente la capacità dei globuli rossi di trasportare l'ossigeno. L'organismo del bambino reagisce continuando a produrre emoglobina fetale. Tuttavia non in quantità sufficiente per sopperire alle necessità di crescita e a svolgere le funzioni di trasporto dell'ossigeno come l'emoglobina adulta ($\alpha_2\beta_2$).

Il livello ridotto o l'assenza di catene beta ha anche altri effetti negativi. Il midollo osseo continua a produrre quantità normali di catene α ma insufficienti di β , per cui le catene α in eccesso iniziano ad accumularsi. Queste catene α in eccesso interferiscono con la sintesi di globuli rossi, riducendone la produzione fino al 95%. Con pochi globuli rossi maturi si sviluppa una grave anemia. In più le catene α in eccesso si depositano sui globuli rossi maturi circolanti danneggiandone la membrana, facilitandone la distruzione e aumentando la gravità dell'anemia.

Il processo con cui i globuli rossi sono distrutti si definisce emolisi (dal greco haima – sangue e lysis – rottura). L'emolisi causa aumento della bilirubina, una sostanza chimica gialla che è prodotta dal metabolismo dell'emoglobina ed è rilasciata dai globuli rossi danneggiati nel processo di emolisi. Il rilascio di livelli più elevati di bilirubina conferisce un colore giallastro agli occhi e alla pelle dei pazienti con talassemia major (ittero). A causa della grave anemia, i pazienti sono pallidi, stanchi e hanno



tachicardia, un battito accelerato perché il cuore cerca di compensare la ridotta capacità di portare ossigeno del sangue. Questo causa anche una progressiva dilatazione cardiaca.

I pazienti con anemia persistente hanno una crescita fisica ridotta e difficilmente possono condurre una normale attività fisica. I bambini sono letargici, irritabili e piangono facilmente. La grave anemia determina anche espansione (o iperattività) del midollo osseo.

Come precedentemente descritto i globuli rossi sono prodotti nel midollo osseo. Nel tentativo di sopperire al basso livello di globuli rossi circolanti, il midollo osseo si espande circa 30 volte la sua normale capacità produttiva. Questa espansione determina alterazione delle ossa, provocando deformità del cranio, protrusioni dell'arcata dentale superiore e distorsioni delle costole e delle vertebre. Le ossa diventano sottili (osteopenia) e più fragili, spesso soggette a fratture.

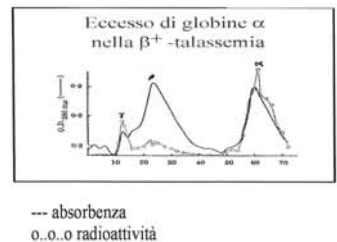
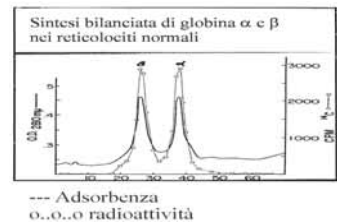
I globuli rossi alterati sono captati dalla milza – l'organo normalmente responsabile della distruzione dei globuli rossi alla fine del loro ciclo vitale. Nei pazienti con talassemia, la milza deve eliminare un alto numero di globuli rossi, prodotti dall'iperattività del midollo osseo. La milza stessa diventa iperattiva e inizia ad espandersi nello sforzo di eliminare i globuli rossi alterati – condizione definita ipersplenismo. Oltre a distruggere i globuli rossi più vecchi, l'iperattività splenica distrugge anche i globuli bianchi, le piastrine e i globuli rossi giovani, peggiorando l'anemia. Nella talassemia, globuli rossi circolanti hanno una maturazione anormale dovuta alla mancanza di molecole di Hb normali e spesso vengono intrappolati nella milza – aumentando le dimensioni della milza. La milza può anche contribuire a limitare l'anemia producendo essa stessa globuli rossi (eritropoiesi extramidollare) determinando così espansione splenica.

L'eccesso di catene α e lo sbilanciamento nel numero di catene α rispetto a quelle β è la causa principale della fisiopatologia della talassemia major – i cambiamenti funzionali che accompagnano la malattia.

L'organismo cerca di compensare la grave anemia assorbendo più ferro dagli alimenti che transitano nell'intestino (tratto gastrointestinale). Questo tentativo di compenso peggiora la situazione: i pazienti con talassemia sono anemici perché hanno globuli rossi alterati che vengono rapidamente distrutti e non a causa di una carenza di ferro.

Excesso di catene globuliniche α

- Sono la principale causa di anemia
- Precipitano nel midollo all'interno dei progenitori eritroidi
- Determinano eritropoiesi inefficace
- Precipitano nei globuli rossi maturi
- Provocano emolisi e proteolisi



L'aumentato assorbimento di ferro intestinale espone l'organismo ad ulteriori nuovi danni – il sovraccarico marziale.

La diagnosi della talassemia

Un bambino con talassemia appena nato non presenta segni di malattia. Anche i test di laboratorio possono non portare alla diagnosi, soprattutto se i genitori non sono stati testati, non sono stati eseguiti test prenatali e non c'è un altro figlio malato nella famiglia. Il motivo per cui la talassemia non è facile da diagnosticare precocemente è dovuto alla presenza di quantità sufficienti di emoglobina fetale (HbF) che assicura un bilanciamento nel numero di catene globiniche – α e γ – che formano l'HbF, proteggendo il neonato dalla produzione inefficace di globuli rossi descritta precedentemente.

È possibile diagnosticare la talassemia in questo periodo della vita con l'ausilio delle tecniche di biologia molecolare che identificano le mutazioni che il bambino ha ereditato da ciascun genitore. Questo test viene eseguito quando sorge uno specifico sospetto – per esempio quando i genitori scoprono di essere portatori dopo la nascita del figlio. Sfortunatamente, anche dove i programmi di screening neonatale sono stabiliti correttamente, i test diagnostici usati per identificare la talassemia major sono molto inefficaci in epoca neonatale. Tuttavia lo screening può essere utilizzato per diagnosticare la presenza di una variante come HbE o HbS.

Nella maggior parte dei casi, la talassemia major viene diagnosticata prima dei due anni di età. La talassemia intermedia rimane non diagnosticata per periodi più lunghi. La tabella mostra i risultati dello studio svolto da alcuni studiosi su questo argomento.

Età dei bambini con talassemia major (TM) o talassemia intermedia (TI) alla diagnosi (da Modell e Berdoukas 1984)

Età (anni)	TM	TI
<1	75-62%	4-11%
1-2	35-29%	11-30%
>2	11-9%	22-59%

Esami di laboratorio utili per la diagnosi di talassemia major

- (i) Indici ematologici. Questi parametri ematologici sono misurati con strumenti elettronici – contaglobuli – utilizzati per determinare la forma e il volume dei globuli rossi e la quantità di emoglobina in essi contenuta. La talassemia è diagnosticata quando la forma ed il volume dei globuli rossi sono significativamente ridotti, con livelli di emoglobina compresi tra 2 e 6 g/dl. Vengono riportati di seguito alcuni indici ematologici riscontrati più frequentemente, in pazienti con talassemia

	Media	Intervallo
Hb g/dl	6,8	3,9-9,3
MCH pg	20,9	15-26
MCV FL	65,8	57-75
MCHC g/dl	30,9	26-34

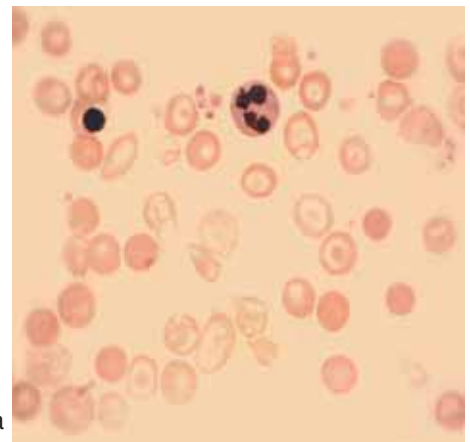
Il numero di globuli bianchi aumentato è dovuto alla presenza di un numero elevato di globuli rossi immaturi (nucleati) che il contaglobuli riconosce come globuli bianchi. Tuttavia questo artefatto nella conta è facilmente risolto con altre indagini di laboratorio.

- (ii) Striscio di sangue e morfologia eritrocitaria. I globuli rossi osservati al microscopio appaiono più chiari (ipocromici) e più piccoli (microcitici) della norma, la maggior parte presenta caratteristiche forme alterate: anisocitosi e poichilocitosi.

2k

- (iii) Elettroforesi dell'emoglobina. Questo processo separa le differenti proteine che formano una molecola di emoglobina – per esempio HbA, HbA2 e HbF. Una diagnosi di talassemia viene fatta quando i livelli di emoglobina fetale sono più elevati della norma e variano tra 20-90%. L'HbA2, che di solito non supera il 3% dell'emoglobina normale adulta, può mancare, essere ridotta, normale o lievemente aumentata.

- (iv) Metodiche molecolari. L'analisi del DNA permette di ottenere informazioni precise per la diagnosi di talassemia per stabilire, per esempio, quali sono le mutazioni che



causano una determinata condizione; aiuta a confermare la diagnosi e fornisce anche una indicazione sulla gravità clinica della malattia.

Lo studio dei parametri ematologici, così come quello delle mutazioni genetiche dei geni α , β , γ sono tappe essenziali, sia per confermare una diagnosi di talassemia che per decidere il trattamento. Sebbene la diagnosi di talassemia major sia abitualmente certa, possono sorgere difficoltà, particolarmente nei paesi in via di sviluppo dove la prevalenza di malattie come la malaria rende complicata la diagnosi. Per esempio la malaria causa anemia e splenomegalia, e sebbene i parametri ematologici siano chiaramente differenti, può essere necessario trattare il paziente con farmaci antimalarici prima di rivalutare la diagnosi di talassemia.

Altre condizioni possono causare anemia e splenomegalia come l'aumento dei livelli di HbF e per una diagnosi differenziale occorrono ulteriori test di laboratorio e clinici. In questi casi è molto importante la diagnosi certa di talassemia prima di iniziare il trattamento.

I principali disordini dell'emoglobina

Alterazioni delle catene globiniche α :	Alterazioni delle catene globiniche β :
α-talassemie	β-talassemie
malattia da Hb H	β -talassemia major
Idrope Fetale α -talassemia	β -talassemia intermedia
(=Idrope Fetale con Hb Bart)	Hb E/, talassemia
Varianti delle catene globiniche α	Altre forme rare di talassemia
	Anemia a cellule falciformi:
	Anemia a cellule falciformi (Hb SS)
	Talassodrepanocitosi (Hb S/ β
talassemia)	
	Malattia da HbSC
	Malattia da HbSD
	HbS/E
	HbS/O Arabia
	Altre forme rare di falcemia

Il trattamento della talassemia major

Negli ultimi trent'anni, le osservazioni cliniche e la ricerca hanno dimostrato che la talassemia major è curabile. Gli studi hanno dimostrato che la terapia trasfusionale regolare con sangue sicuro e appropriatamente preparato, associata ad una ferrochelazione efficace aumenta notevolmente la sopravvivenza dei pazienti e la qualità di vita. Questo regime terapeutico viene raccomandato per evitare l'anemia predominante nella talassemia con le sue conseguenze, e per prevenire il deposito di ferro tissutale progressivo (emosiderosi) conseguenza della malattia stessa e della terapia emotrasfusionale necessaria per trattare l'anemia.

Capitolo 3

Terapia trasfusionale



Le trasfusioni di sangue eseguite in modo regolare, permettono di migliorare la qualità e le aspettative di vita dei pazienti affetti da beta-talassemia major, costituendo il Gold Standard nel trattamento delle talassemie fin dal 1960.

La grave anemia e l'iperespansione del midollo osseo caratteristiche della talassemia major, se non opportunamente trattate, possono portare a:

- Scarsa crescita;
- Deformità a carico del massiccio facciale e delle altre ossa;
- Fragilità e fratture ossee;
- Epatomegalia/splenomegalia;
- Alterazioni delle normali funzioni fisiche.

Le regolari trasfusioni di sangue fondamentali per la sopravvivenza almeno fino a quando non saranno disponibili altri tipi di cure definitive, possono ridurre e prevenire lo sviluppo di queste complicanze. Diversi fattori dovranno essere considerati prima di iniziare la terapia emotrasfusionale:

- I. Quando iniziare la terapia trasfusionale;
- II. Come garantire la sicurezza delle trasfusioni;
- III. Cosa trasfondere;
- IV. Come stabilire il regime trasfusionale terapeutico più appropriato.

Quando iniziare la terapia trasfusionale

La terapia trasfusionale dovrebbe essere iniziata solo quando la diagnosi di talassemia major è stata confermata. Come riportato in precedenza, la conferma della diagnosi di talassemia major è basata su:

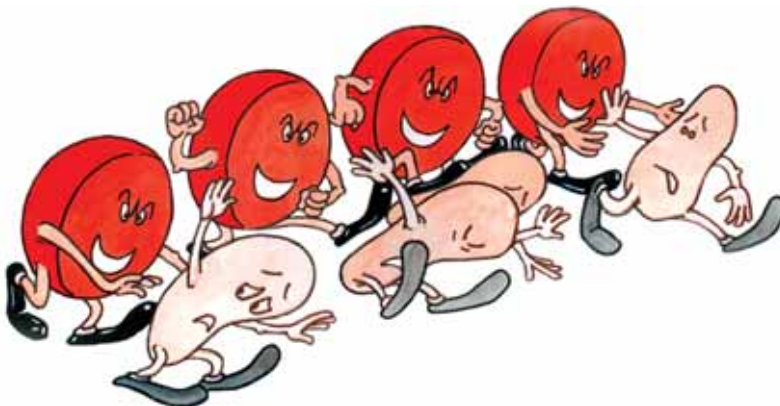
- (i) Test di laboratorio (esami ematologici, molecolari o elettroforesi dell'Hb e altri tests come la cromatografia liquida ad alta pressione o HPLC);
- (ii) Esami genetici, per identificare la natura delle mutazioni della β ed α -talassemia, così come la presenza del sito dell'enzima di restrizione Xmn1 – un marker che può essere di aiuto nel predire la

gravità della malattia e nell'identificare il regime terapeutico più appropriato per ogni paziente.

La gravità dell'anemia è di solito valutata sulla base dei livelli di Hb nel sangue. L'Hb viene misurata in grammi/dl di sangue, attraverso l'uso di uno strumento, il *coulter counter*. Metodi più antichi come la tecnica di Sahli possono essere efficacemente impiegati nella misurazione dell'Hb.

Il livello di Hb è generalmente considerato nella norma quando è compreso tra 13-16g/dl negli uomini e 11-14g/dl nelle donne e nei bambini. In entrambi (uomini e donne) livelli di Hb compresi tra 8-11g/dl sono indici di anemia moderata, mentre i livelli di Hb <8g/dl sono indici di anemia grave. I pazienti, pertanto, dovrebbero iniziare le trasfusioni solo quando la diagnosi di talassemia maggior sia stata confermata attraverso esami di laboratorio e studi molecolari, e quando:

- I livelli di Hb nel sangue sono <7g/dl in due occasioni consecutive, a distanza di due settimane. Di rado i pazienti possono sopravvivere e crescere con valori di Hb compresi tra 6-7 g/dl, ma la decisione di non trasfondere, in questi casi, richiede tanta esperienza clinica e un attento monitoraggio.
- I livelli di Hb sono >7 g/dl ma si accompagnano a caratteristiche fisiche quali:
 - Alterazioni a carico del massiccio facciale;
 - Scarsa crescita staturale-ponderale;
 - Fratture ossee,
 - Ematopoiesi extramidollare, con formazione di masse pseudo-tumorali;



In presenza di questi criteri, la terapia emotrasfusionale dovrebbe essere intrapresa senza esitazione.

Terapia trasfusionale sicura

Quantità e qualità adeguata

La trasfusione di sangue costituisce un trattamento a lungo termine nella talassemia, pertanto i servizi sanitari dovrebbero incentivare le **donazioni di sangue** per garantire ai pazienti una costante disponibilità sia in termini di quantità che di qualità.

Prevenzione della trasmissione di infezioni

La trasfusione di sangue deve essere sicura per il paziente. Ciò significa che il rischio di trasmettere agenti infettivi quali **virus, batteri** o **parassiti** attraverso il sangue del donatore deve essere pari a zero. Per ridurre il rischio che agenti infettivi vengano trasmessi attraverso le donazioni di sangue, le autorità pubbliche devono:

1. Promuovere le iniziative politiche volte a selezionare i donatori, e fare in modo che le donazioni di sangue siano volontarie; le donazioni mercenarie devono essere impedito, inoltre i pazienti non dovrebbero essere tenuti a ricercare amici o parenti per indurli a donare equivalenti unità di sangue (trasfusione sostitutiva);
2. Il sangue dei donatori deve essere clinicamente testato per agenti contagiosi quali virus dell'epatite (B e C), HIV 1 e 2 (agenti responsabili dell'AIDS) e sifilide. In alcuni paesi può essere necessario lo screening verso altri agenti contagiosi quali la malaria, specialmente nelle aree dove vi è netta prevalenza dell'infezione;
3. Accertare che i servizi trasfusionali, compresi i laboratori e gli altri servizi specifici per l'immagazzinamento ed il trasporto dei derivati del sangue, rispondano agli standard internazionali.

I gruppi sanguigni

La sicurezza del sangue è associata anche ad altri fattori come la tipizzazione dei principali gruppi sanguigni. Per esempio, i pazienti devono essere tipizzati per stabilire il gruppo sanguigno principale (A, B, O, AB) e il sistema Rh (positivo/negativo), ed è opportuno che siano identificati anche altri gruppi sanguigni minori come Kell, Kidd, Duffy. Una volta ini-



ziata la terapia emotrasfusionale risulta, infatti, più complesso stabilire i gruppi sanguigni di appartenenza. È quindi importante prima di ogni trasfusione, stabilire il genotipo dei globuli rossi; in teoria, i pazienti dovrebbero essere testati per la ricerca di nuovi anticorpi anti-eritrociti prima di ogni trasfusione. Altrettanto importante è garantire la compatibilità tra il gruppo sanguigno del donatore e quello del ricevente al fine di ridurre il rischio di reazioni avverse legate all'incompatibilità. I globuli rossi possiedono 26 sistemi di gruppi sanguigni, comprensivi di 600 antigeni differenti. Dal momento che non è possibile l'identificazione di tutti questi antigeni per ogni paziente, devono essere tipizzati almeno i gruppi sanguigni principali come ABO, Rh e Kell.

Cosa trasfondere

Il sangue prelevato al donatore viene definito sangue intero poiché, oltre alla componente corpuscolata, contiene anche il plasma.

Da ciascun donatore venono prelevate circa 450 ml di sangue intero – **un'unità**. Dopo la rimozione del plasma, dei globuli bianchi e delle altre cellule, **rimangono per la trasfusione circa 250 ml di globuli rossi – un'unità di globuli rossi concentrati**. Alla sacca di sangue viene aggiunto l'anticoagulante e sostanze nutritive ed additive per garantire una sopravvivenza più lunga e una migliore qualità dei globuli rossi.

I pazienti con talassemia major hanno un ridotto numero di globuli rossi. Pertanto, essi devono essere trasfusi solo con globuli rossi concentrati ottenuti dopo che sono stati rimossi gli altri componenti del sangue intero, come plasma, piastrine e globuli bianchi. Se i pazienti vengono trasfusi con sangue intero, vi è il rischio di un'aumentata produzione di anticorpi da parte del sistema immunitario, sviluppo di complicanze quali scompenso cardiaco e accumulo di liquidi a livello polmonare (edema polmonare). Inoltre, la rimozione dei globuli bianchi e delle piastrine dal sangue intero, riduce il rischio di effetti indesiderati come la febbre prima e durante la trasfusione. Questi sintomi possono essere opportunamente trattati, ma occorre sempre evitare qualsiasi evento indesiderato ricorrendo solamente alla trasfusione di quegli elementi del sangue di cui il paziente ha effettivamente bisogno.

Come si ottengono i globuli rossi concentrati?

I globuli rossi vengono separati dal sangue intero attraverso un procedimento eseguito in laboratorio definito centrifugazione, che rimuove circa il 70% del plasma e dei globuli bianchi. Nel corso della



centrifugazione i globuli rossi separati dal resto, si accumulano sul fondo, mentre il plasma, i globuli bianchi e le piastrine salgono in superficie rendendo più facile la separazione. Ai globuli rossi così ottenuti, vengono aggiunte diverse soluzioni, come anticoagulanti, che ne prevengono l'aggregazione, sostanze nutritive e additive che ne prolungano la sopravvivenza e preservano la qualità dei globuli rossi trasfusi.

Alcune soluzioni additive impiegate sono SAGM (soluzione salina, adenina, glucosio e mannitolo), PAGGS-M (fosfato, adenina, glucosio, guanosina, soluzione salina-mannitolo), AS-3 (sistema di Nutricel) ed ADSL (adenina, destrosio, soluzione salina-mannitolo). Gli anticoagulanti impiegati sono CPD (citrato, destrosio fosfato), CPDA-1 (citrato, fosfato, destrosio, adenina) e CPD2 (citrato, fosfato, doppio destrosio). In Europa viene utilizzata una soluzione CPD-SAG-M al fine di mantenere la qualità dei globuli rossi per 42-48 giorni, mentre negli Stati Uniti viene impiegata una combinazione di CPDA-1/AS-3 oppure di CP2D/AS-3.

I pazienti affetti da talassemia dovrebbero ricevere trasfusioni con sacche di globuli rossi concentrati raccolti da un tempo non superiore a 7 giorni. Anche nei casi in cui vengano impiegate le soluzioni additive, i pazienti non dovrebbero ricevere trasfusioni con sacche di sangue raccolte da più di due settimane, sebbene alcuni studi confermano che anche i globuli rossi concentrati raccolti da più tempo possono essere utilizzati per il trattamento della talassemia major. La qualità e la sicurezza trasfusionale possono essere migliorate attraverso la preparazione di:

- **Emazie concentrate e lavate.** La presenza di proteine nel sangue impiegato per la trasfusione può causare reazioni gravi nei pazienti. Anche se il processo di centrifugazione rimuove il 70% di plasma e di proteine dal sangue intero, la qualità del sangue trasfuso può essere migliorata "lavandolo", con una soluzione salina al fine di rimuovere quanto più plasma e proteine possibili. Con questo procedimento, che non è richiesto per tutti i pazienti, le emazie devono essere utilizzate entro 24 ore;
- **Emazie concentrate leucoridotte.** Le linee guida internazionali suggeriscono che la concentrazione di globuli bianchi deve essere mantenuta intorno a 1×10^6 , per unità di emazie, che corrisponde alla concentrazione minima di globuli bianchi associata a reazioni



indesiderate. Esse di solito si associano a febbre, che sembra essere provocata dai globuli bianchi che rilasciano mediatori chimici definiti "chemochine". Inoltre rimuovendo le cellule della serie bianca, è possibile eliminare anche gli agenti infettivi come *Yersinia Enterocolitica*, CMV, EBV, B19 e HAV, patogeni che di solito non sono ricercati presso le banche del sangue, ma che in alcune condizioni possono causare infezioni gravi.

Le metodiche per ridurre il numero dei globuli bianchi nel sangue (leucoriduzione o leucodeplezione), comprendono:

Filtrazione. Le cellule della serie bianca ed il corredo di agenti patogeni possono essere rimossi più facilmente dal sangue del donatore attraverso dei filtri speciali collegati alle sacche di sangue. Le linee guida di riferimento suggeriscono di effettuare la filtrazione del sangue entro 4-8 ore dal prelievo mantenendolo in frigorifero. Questo ritardo nella di filtrazione permette agli enzimi rilasciati dai globuli bianchi (fagociti) di distruggere i batteri (fagocitosi) come la *Yersinia Enterocolitica*, che è in grado di penetrare e moltiplicarsi all'interno dei globuli bianchi. La filtrazione può essere eseguita presso la banca del sangue o al letto del paziente durante la trasfusione. Tuttavia, la filtrazione eseguita al letto del paziente è efficace nel rimuovere i globuli bianchi, ma non può assicurare il controllo di qualità.

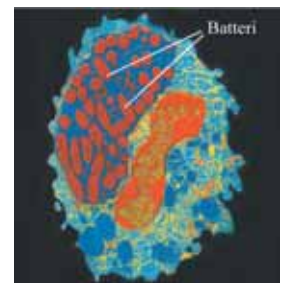
La leucofiltrazione è stata impiegata di recente, soprattutto per i pazienti giovani che hanno subito un trapianto di midollo osseo (TMO). Questo perché i globuli bianchi sono strettamente correlati ad un virus, CMV (citomegalovirus), che può causare infezioni gravi o persino mortali nei pazienti con un sistema immunitario deficitario (immunodepressi), come nel caso dei pazienti trapiantati.

Se la banca del sangue non può effettuare la separazione del plasma, lavare o filtrare il sangue come precedentemente descritto, è necessario conservare il sangue intero del donatore ad una temperatura pari a 4°C per 24-48 ore, per fare in modo che i globuli rossi si raccolgano nella parte inferiore della sacca, mentre il plasma, le piastrine e i globuli bianchi (buffy coat), restano in superficie ed è possibile rimuoverli più facilmente. Tuttavia questo procedimento è 1000 volte meno efficace della filtrazione.

Filtri ematici



Fagociti contenenti batteri



Efficacia delle differenti tecniche per rimuovere i globuli bianchi:

- Dopo che il buffy coat viene rimosso a seguito della separazione naturale nella sacca rimangono quantità di globuli bianchi: $< 1.2 \times 10^9$ / unità di sangue.
- I globuli rossi separati mediante centrifugazione e lavati con soluzione salina: globuli bianchi $< 1 \times 10^7$ / unità di sangue.
- I globuli rossi filtrati: globuli bianchi $< 5 \times 10^6$ / unità di sangue.
- I globuli rossi filtrati nel laboratorio della banca del sangue: globuli bianchi $< 5 \times 10^6$ / unità di sangue.
- I globuli rossi filtrati pre-immagazzinamento: $< 1 \times 10^6$ / unità di sangue.

Nella maggior parte dei casi i pazienti affetti da talassemia dovrebbero ricevere trasfusioni con globuli rossi filtrati prima del loro immagazzinamento, lavati, e coservati con sostanze anticoagulanti e nutritive. Tuttavia queste procedure devono essere adottate in condizioni particolari:

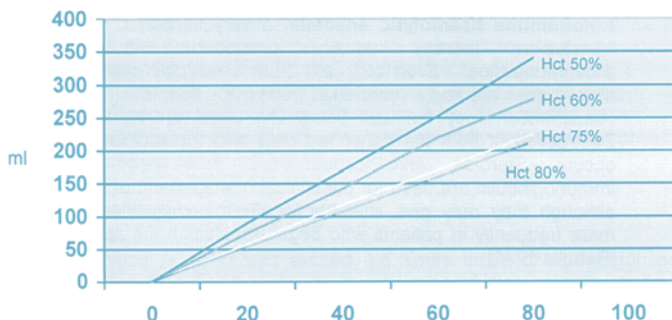
1. Emazie lavate per i pazienti con deficit di una proteina, IgA e per coloro che frequentemente sviluppano delle reazioni allergiche verso le normali trasfusioni di sangue. Alcuni pazienti con deficit di IgA che presentano febbre con sangue filtrato, possono talora richiedere la somministrazione di emazie lavate per la trasfusione.
2. Emazie congelate o crio-conservate per quei pazienti che presentano antigeni rari espressi sui GR, difficilmente compatibili con quelli del donatore. In Europa e negli Stati Uniti i globuli rossi di gruppi sanguigni rari vengono conservati in centri specializzati e congelati a -60°C in una soluzione di glicerolo al 40%, per cui possono essere conservati per circa 10 anni.
3. Emazie sottoposte a trattamento radiante per i pazienti trapiantati o candidati al trapianto per prevenire la GvHD.
4. Emazie leucoridotte per quei pazienti che possono sviluppare dopo la trasfusione, reazioni allergiche legate alla presenza di globuli bianchi. Il sangue sottoposto a leucoriduzione dovrebbe essere utilizzato nei pazienti per i quali la diagnosi di talassemia è avvenuta in età giovanile e che intendono sottoporsi al trapianto di midollo osseo, prevenendo così l'infezione da CMV, come accade anche nel soggetto trapiantato.

Il regime trasfusionale

Calcolo del volume di sangue da trasfondere

La quantità di sangue e la frequenza della trasfusione dipendono dall'età e dalla condizione clinica del paziente, dalle soluzioni che vengono aggiunte per conservare più a lungo il sangue da trasfondere, dall'ematocrito (parametro importante quanto l'emoglobina) della sacca, nonché dai livelli di emoglobina che si vogliono raggiungere con la trasfusione. In un regime trasfusionale moderato (raccomandato dalla maggior parte degli specialisti in talassemia) – rispetto ai regimi iper o supertrasfusionali – in media un paziente riceve 10-15 ml di emazie concentrate/kg di peso corporeo, trasfuse in un arco di tempo pari a 3-4 ore (sulla base di un ematocrito al 75%), ad intervalli di 2-5 settimane. Un paziente non splenectomizzato richiede circa 180 ml di emazie pure/kg/anno, mentre un paziente splenectomizzato ne richiede circa 133 ml/kg/anno.

3a Quantità di sangue necessaria per aumentare l'emoglobina di 1 g/dl, ir rapporto all'ematocrito della sacca



Dalle "Linee guida per il Trattamento Clinico della Talassemia" della TIF

Se un paziente presenta problemi cardiaci o se le trasfusioni vengono effettuate con livelli di emoglobina pretrasfusionale intorno a 5gr/dl, è necessario somministrare volumi di sangue inferiori, circa 2,5 ml/kg/ora. Sono riportate di seguito alcune tabelle e grafici utili per il calcolo dell'esatto volume di sangue da trasfondere al paziente (vedi 3a,3b).

3b Linee guida per stabilire quanto sangue trasfondere

Un programma trasfusionale ottimale dovrebbe mantenere livelli di emoglobina intorno a 9-10,5 gr/dl prima della trasfusione e non superiore a 15 gr/dl dopo la trasfusione.

Incremento dei livelli di emoglobina	Ematocrito dell'Unità di Sangue			
	50%	60%	75%	80%
1 g/dl	4,2 ml/kg	3,5 ml/kg	2,8 ml/kg	2,6 ml/kg
2 g/dl	8,4 ml/kg	7,0 ml/kg	5,6 ml/kg	5,2 ml/kg
3 g/dl	12,6 ml/kg	10,5 ml/kg	8,4 ml/kg	7,8 ml/kg
4 g/dl	16,8 ml/kg	14,0 ml/kg	11,2 ml/kg	10,4 ml/kg

Seguendo questo regime trasfusionale il paziente avrà: minore espansione del midollo osseo; maggiore forza fisica; ridotto ingrandimento della milza; diminuita viscosità del sangue con ridotto rischio di complicanze tromboemboliche, cefalea, epistassi e diminuito accumulo di ferro. L'intervallo tra le trasfusioni può tenere conto di altri fattori, come il lavoro o la scuola e le distanze che il paziente deve percorrere per recarsi presso il centro di cura. Per quanto

Dalle "Linee guida per il Trattamento Clinico della Talassemia" della TIF

possibile si dovrebbe cercare di organizzare le trasfusioni in accordo tra le esigenze del paziente e le prescrizioni mediche.

Efficacia della terapia trasfusionale

L'efficacia di un regime trasfusionale è basata sulla valutazione della caduta dei livelli di emoglobina che non deve essere superiore a 1 gr/dl/settimana per i pazienti splenectomizzati e 1,5 gr/dl nei pazienti non splenectomizzati.

Se i livelli di emoglobina sono inferiori a quelli previsti, le cause vanno ricercate nella:

- presenza di anticorpi diretti contro i globuli rossi (alloimmunizzazione)
- aumento di volume della milza (splenomegalia/ipersplenismo) e/o epatomegalia. Se il paziente richiede una quantità di emazie concentrate >200 ml/Kg/anno e presenta una milza ingrandita vanno effettuate indagini specifiche
- scarsa qualità del sangue, ridotta emivita dei globuli rossi
- sanguinamento dal tratto gastro-intestinale
- aumentata emolisi indotta da alcuni farmaci come, per esempio, la ribavirina
- aumentata distruzione dei globuli rossi a causa di infezione (per esempio la malaria)



I livelli di emoglobina dovrebbero essere misurati prima e dopo ogni trasfusione, per valutare l'efficacia del trattamento. Se questo non è possibile, si raccomanda il controllo una volta alla settimana, una volta ogni 15 giorni, o almeno ogni volta che il paziente riceve una trasfusione.

Reazioni trasfusionali

Una trasfusione di sangue può causare una reazione indesiderata o una complicanza in un paziente.

La reazione trasfusionale (RT) rappresenta l'evento avverso che si verifica in un paziente durante o dopo la trasfusione di sangue.

Circa 4% delle trasfusioni di sangue (e con sangue di qualità scarsa il rischio può essere significativamente maggiore) può provocare una reazione indesiderata o avversa.

Una trasfusione di sangue infatti comporta l'introduzione di una sostanza estranea – sangue del donatore – nel corpo del paziente. È quindi ragionevole prevedere una reazione da parte del sistema immunitario del paziente – proprio come avviene per le reazioni dopo il trapianto di midollo osseo o di organo. Ogni procedura medica ha effetti benefici così come potenziali rischi per il paziente, che devono essere valutati con attenzione dal personale medico.

Le reazioni trasfusionali si suddividono in due tipi:

- A) reazioni trasfusionali immuno mediate - dove il sistema immune del paziente reagisce contro il sangue trasfuso
- B) reazioni trasfusionali non-immuno mediate che non dipendono dal sistema immunitario del paziente.

Entrambi i tipi di reazione possono verificarsi durante la trasfusione (reazioni acute) - dopo che sono stati introdotti appena alcuni millilitri di sangue, durante il corso della trasfusione, o dopo la trasfusione – una reazione può essere ritardata, cioè verificarsi parecchi giorni o settimane dopo la trasfusione, o persino a distanza da essa.

Le seguenti tabelle indicano i tipi di reazioni trasfusionali e la loro frequenza (vedi 3c, 3d, 3e).

(Questa sezione adopera termini medici più tecnici di uso non comune per il lettore medio, che può consultare il glossario delle definizioni. Si spera che rendendo comprensibili questi termini, pazienti e genitori possano avere una migliore interazione con il personale medico.

3c tabella 1

Reazioni trasfusionali immuno mediate

Acute	frequenza	Ritardata	frequenza
Emolitica (intravascolare)	1/25.000	Alloimmune	1/100
Anafilassi	1/50.000	(Extravascolare) emolitico	1/2.500
Febbrile non emolitica	1/100	Refrattarietà piastrinica	1/10
Allergica (urticaria)	1/100	Malattia da trapianto contro L'ospite (GvHD)	rara
Danno Acuto Polmonare Trasfusione correlato (TRALI)	1/10.000		

Reazioni trasfusionali non-immuno mediate

Acute	frequenza	Ritardata	frequenza
Emolitica (in vitro)		Sovraccarico del ferro metabolico	lungo termine
Metabolica:		Infettiva:	
Coagulopatia	rara	1. Batterica	
Ipotermia	rara	Gram-negativa	1/15.000
Tossicità da citrato	rara	Gram-positiva	1/2.000
Ipocalcemia	rara	2. Virale*	
Ipercalemia	rara	HBV	1/60.000
		HCV	1/100.000
		HIV 1&2	1/700.000
		HTLV 1&2	1/650.000
		CMV	7/100
		E-B	1/200
		B19	rara
		3. Prioni: Creutzfeld Jakob	?
		4. Parassitaria** (es. malaria)	rara
Embolia	rara		
Sovraccarico circolatorio	1/10.000		

* la frequenza di contaminazione virale varia ampiamente fra i diversi paesi, in rapporto alla qualità della sanità pubblica, dei servizi trasfusionali e della prevalenza locale di questi agenti patogeni. La frequenza indicata in questa tabella si riferisce a quella segnalata comunemente in Europa negli ultimi anni.

** la frequenza della trasmissione di parassiti è più comune nei paesi in via di sviluppo.

La tabella 3 indica la causa di alcune reazioni trasfusionali, il tempo di comparsa in rapporto alla trasfusione ed i sintomi associati.

Cause, tempo di insorgenza e sintomi delle reazioni trasfusionali

Tipo di reazione	Tempo	Causa	Sintomi
emolitica acuta	dopo l'infusione di pochi ml di sangue	incompatibilità ABO	dispnea, costrizione toracica, febbre, brivido, dolore lombare, ipotensione, shock, insufficienza renale
anafilattica	”	deficienza congenita di IgA,	sudorazione, prurito, dispnea vomito, diarrea, dolore toracico, ipertensione, perdita di coscienza, shock
embolia gassosa	”	aria nel torrente circolatorio	tosse, dispnea, dolore toracico e shock
contaminazione batterica (sepsi)	verso la fine o dopo la trasfusione	trasmissione di batteri attraverso il sangue trasfuso	febbre, brivido, vomito, diarrea, ipotensione, insufficienza renale, CID
sovraccarico circolatorio	”	trasfusione effettuata velocemente	dispnea, cianosi, pressione sistolica aumentata, danno polmonare acuto correlato alla trasfusione
TRALI	”	reazione tra anticorpi anti-leucociti trasfusi e granulociti dei pazienti	dispnea, cianosi, tosse, ipotensione
reazione trasfusionale non febbrile	”	reazioni tra antigeni leucocitari nel sangue trasfuso e anticorpi nel sangue del paziente — alcune reazioni si crede siano dovute a trasfusione di proteine denominate citochine, prodotte dai leucociti durante la raccolta del sangue	incremento della temperatura del paziente di 1°C senza altri segni o sintomi clinici
allergica (orticaria)	”	è dovuta ad allergeni estranei presenti nel sangue del donatore che reagiscono con anticorpi del paziente o anticorpi nel sangue del donatore che reagiscono con allergeni del paziente	orticaria, eritema, edema localizzato

Cause, tempo di insorgenza e sintomi delle reazioni trasfusionali (continuazione)

Tipo di reazione	Tempo	Causa	Sintomi
GvHD (malattia da trapianto contro l'ospite)	3-30 giorni	antigeni HLA del paziente attivano i linfociti T del donatore, specialmente (i) pazienti immunodepressi; (ii) feti che ricevono trasfusione intrauterina; (iii) neonati sottoposti ad exanguinotrasfusione; (iv) trasfusione da consanguinei	febbre, enterocolite, diarrea acquosa, dermatite, eritroderma, e pancitopenia
reazione alloimmune (vedi tabella 4)	dopo alcuni giorni o settimane	pazienti sviluppano anticorpi contro determinati antigeni dei GR che provocano emolisi dei GR trasfusi	febbre lieve, brivido, ittero moderato, e inspiegabile diminuzioni dei valori di Hb, condizione che può essere evitata iniziando il trattamento trasfusionale prima dell'età di 3 anni.
reazione emolitica ritardata	3-7 giorni	come sopra, ma gli anticorpi non sono dosabili nei test di laboratorio pre-trasfusionali con risposta immunologica che determina una massiva produzione di anticorpi dopo la trasfusione	

Trattamento delle reazioni trasfusionali

La prognosi di una reazione trasfusionale dipende dalla gravità della reazione. Vengono riportate le possibili modalità di trattamento di alcune di queste reazioni:

Complicanze gravi:

1. Reazione Emolitica Acuta Trasfusionale (AHTR), anafilassi, sepsi (contaminazione batterica) ed embolia gassosa – si sospende la trasfusione. Possono essere somministrati liquidi per via endovenosa e farmaci specifici per trattare o impedire gravi complicanze quali Coagulopatia Intravascolare Disseminata (CID), insufficienza renale e shock.

2. Il sovraccarico del sistema circolatorio può essere trattato con la somministrazione di ossigeno e diuretici – per favorire la diuresi.
3. Il danno acuto polmonare associato alla trasfusione (TRALI) può essere risolto attraverso un adeguato supporto respiratorio.
4. La reazione emolitica ritardata e l'alloimmunizzazione possono essere trattate con corticosteroidi.
5. La malattia da trapianto contro l'ospite (GvHD) richiede una specifica terapia.
6. La contaminazione virale deve essere trattata con terapia antivirale.

Complicazioni benigne:

1. La reazione trasfusionale febbrile non emolitica (FNHTR) può essere controllata con antipiretici.
2. L'allergia (urticaria) con arrossamento e prurito può essere sedata con antistaminici.

Prevenzione delle reazioni trasfusionali

I servizi trasfusionali devono effettuare politiche rigorose, accertando che siano sempre effettuate tutte le procedure trasfusionali e sia sempre garantita la salute e la sicurezza dei pazienti. Il personale medico deve attenersi rigorosamente agli standard trasfusionali previsti e ai protocolli. L'identificazione errata del paziente (e così del gruppo sanguigno) è, di gran lunga, l'errore più comunemente segnalato negli eventi mortali relativi alla trasfusione.

1. I campioni per la tipizzazione del gruppo sanguigno e la prova di compatibilità devono essere identificati chiaramente. Il nome completo del paziente e la data di nascita devono essere indicati sull'etichetta della provetta prima di effettuare il prelievo e controllati i dati riportati sul modulo della richiesta trasfusionale
2. Un responsabile sanitario deve verificare che il sistema per l'infusione venga utilizzato secondo le raccomandazioni del fornitore.
3. Prima che ogni unità di sangue sia infusa, un medico deve effettuare un controllo visivo sull'unità di sangue per controllare un'eventuale contaminazione, per esempio, che sia di colore scuro, con grumi o emolizzato, e verificare che il sangue non sia scaduto.
4. La compatibilità fra il paziente e l'unità di sangue deve essere verificata controllando il certificato del gruppo sanguigno del paziente e il gruppo sanguigno indicato sull'etichetta della sacca contenente l'unità di sangue.
5. Le generalità delle unità di sangue trasfuso dovrebbero essere annotate sulla cartella del paziente, di modo che i donatori possano essere rintracciati, se necessario.

6. Il paziente dovrebbe essere osservato con attenzione durante la trasfusione, specialmente nelle prime fasi poiché le reazioni trasfusionali (RT) si possono verificare più facilmente in questo periodo.
7. I componenti ematici dovrebbero essere trasfusi nel tempo previsto per evitare di comprometterne l'efficacia clinica e la sicurezza.
8. La infusione veloce di sangue freddo può essere pericolosa. Le unità congelate devono essere maneggiate con grande cura, poiché le sacche alle basse temperature sono fragili e possono rompersi facilmente.
9. L'efficacia della trasfusione dovrebbe essere determinata, registrando i parametri ematologici pre e post-trasfusionali.
10. Qualunque reazione osservata dovrebbe essere annotata con attenzione e segnalata. Tutte le complicanze gravi dovrebbero essere monitorate (attraverso un prelievo ematico post-trasfusionale inviato con la sacca di sangue inutilizzata e tutto il set di infusione al centro trasfusionale per analizzare la incompatibilità sierologica e la coltura batterica).
11. Nel caso di RT ripetute, è necessaria la ricerca di anticorpi irregolari anti-eritrocitari diversi dai sistemi ABO e Rh. Quando si verificano ripetute reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche (FNHTR) dovrebbero essere usati componenti ematici privi di leucociti.
12. È importante considerare che alcune complicanze possono manifestarsi più tardivamente, come l'insorgenza di una malattia trasmessa tramite trasfusione di sangue. Se un donatore risulta sieropositivo successivamente all'avvenuta donazione, i pazienti che hanno ricevuto il suo sangue devono effettuare controlli specifici e periodici.

I centri trasfusionali devono avere un sistema di qualità per garantire la qualità del sangue utilizzato. Tale sistema dovrebbe assicurare che:

1. La selezione di donatori, il prelievo di sangue, la preparazione, le prove di laboratorio, il deposito e la distribuzione dei prodotti ematici vengano realizzati in conformità con i principi della Buona Pratica di Produzione.
2. Le mansioni e le responsabilità del personale addetto a queste attività siano identificate chiaramente.
3. Siano usati i materiali di qualità.

4. Che vi sia sul posto un sistema interno di verifica, affinché l'applicabilità e l'efficacia del controllo di qualità possa essere valutato regolarmente.
5. Vengano segnalati e discussi tutti gli errori.

Molti ospedali in Europa ed negli Stati Uniti hanno Comitati per il Buon Uso del Sangue che includono i rappresentanti del servizio trasfusionale e delle principali unità cliniche con attività significativa nel settore emotrasfusionale. Tali comitati possono ulteriormente incrementare l'efficacia della pratica trasfusionale attraverso:

1. La definizione delle politiche sulla trasfusione di sangue adattata alle attività cliniche locali.
2. Valutazioni della regolare condotta delle procedure trasfusionali.
3. Analisi di qualsiasi evento indesiderabile collegato alla trasfusione di sangue per apportare tutte le misure correttive necessarie.

Chapter 4

Sovraccarico di ferro e ferrochelazione

4a



Come illustrato nei precedenti capitoli di questo libro, la talassemia è responsabile dell'accumulo di ferro (emosiderosi) nell'organismo. Esistono due modi in cui i pazienti affetti da talassemia assorbono il ferro: attraverso la dieta e attraverso le trasfusioni di sangue. Se questo ferro in eccesso non viene rimosso, può danneggiare organi importanti, quali il fegato e il cuore. I pazienti devono quindi assumere farmaci speciali, denominati chelanti, per eliminare il ferro dall'organismo.

Il ferro in un organismo sano

Un adulto normale sano immagazzina nell'organismo circa 4 g di ferro, di cui circa 3 g vengono utilizzati per produrre emoglobina nei globuli rossi. Come illustrato in precedenza, quando i globuli rossi maturano e muoiono, l'emoglobina che si libera viene suddivisa nelle sue parti costituenti: eme e globina. Il ferro rilasciato dall'eme viene trasferito, mediante una proteina di trasporto, la transferrina, per essere riciclato e produrre altro eme, mentre le sostanze chimiche che compongono la proteina globina (amminoacidi), vengono riutilizzate per produrre nuova globina e insieme formeranno nuova emoglobina.

Sulla base di questi processi, in un adulto sano l'organismo riutilizza la maggior parte del ferro disponibile e solo una esigua quantità, circa 1 mg viene eliminato dall'organismo ogni giorno, per lo più attraverso le urine, le feci, per via cutanea e – nelle donne – attraverso le mestruazioni. Il ferro eliminato viene rimpiazzato dal ferro introdotto con la dieta e assorbito dall'intestino (vedi 4a).

Il ferro nella talassemia

Nella talassemia intermedia non-trasfusione dipendente e nella talassemia-major, l'organismo tenta di compensare la grave anemia assorbendo dall'intestino una quantità di ferro significativamente maggiore rispetto alla norma (2-5 g/anno rispetto a 0,0015 g/anno nei soggetti sani), per produrre più globuli rossi. La quantità di ferro



assorbito dipende dalla gravità dell'anemia: quanto più grave è l'anemia, tanto più il midollo osseo si espande nel tentativo di produrre più globuli rossi, e quindi maggiore sarà l'assorbimento di ferro. Altre sostanze alimentari possono influenzare l'assorbimento di ferro dall'intestino. Ad esempio, la C lo facilita, mentre il tè e alcuni cereali lo riducono. Tuttavia, il modo principale per ridurre l'assorbimento di ferro è quello di assicurare ai pazienti livelli adeguati di emoglobina. È quindi importante che essi ricevano trasfusioni regolari di sangue per mantenere livelli di emoglobina >9 g/dl (determinati prima della trasfusione). I pazienti che ricevono trasfusioni insufficienti possono assorbire ulteriori 1-5 mg/giorno (o circa 0,4-2 g/anno) di ferro dall'intestino.

La fonte principale di sovraccarico di ferro nei pazienti sottoposti a trasfusioni è comunque il sangue trasfuso. Infatti, la quantità di ferro assorbita dal paziente attraverso le emotrasfusioni è di gran lunga superiore a quella assorbita dalla dieta. È quindi importante che i pazienti sottoposti a trasfusioni regolari utilizzino i chelanti del ferro, farmaci che si legano al ferro e lo eliminano dall'organismo.

Ogni millilitro (ml) di globuli rossi contiene circa 1,16 mg di ferro. In media un'unità di sangue contiene circa 250 ml di globuli rossi concentrati - cioè 250 x 1,16 oppure 200-290 mg di ferro. Il ferro rilasciato dalla distruzione dei globuli rossi si accumula nell'organismo dei pazienti politrasfusi. Infatti, un paziente che riceve 30 unità di sangue /anno accumula circa 6 g di ferro/anno (200 x 30 = 6.000 mg = 6 g), pari a circa 15-16 mg/giorno (vedi 4b). L'organismo non è in grado di eliminare una tale quantità di ferro eccedente, che quindi si deposita nei tessuti e negli organi. Se non viene effettuato un trattamento adeguato, il ferro può diventare estremamente dannoso, causando complicanze gravi nella β-talassemia major.

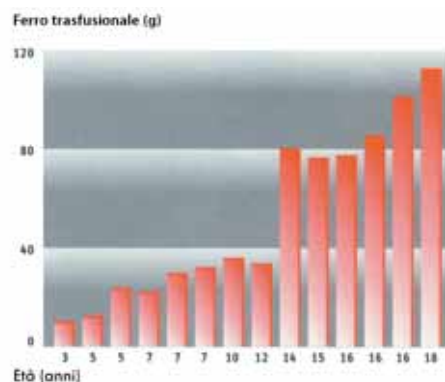
I sintomi clinici di sovraccarico di ferro si manifestano in genere intorno a 10 anni di età, sebbene evidenze degli effetti tossici del ferro siano state riscontrate nel fegato di bambini molto più piccoli. Il danno al fegato, noto come fibrosi, inizia entro due anni dall'inizio delle trasfusioni.

In assenza di trattamento ferrochelante può svilupparsi una grave epatopatia (cirrosi) prima dei 10 anni di età, specialmente se il paziente è affetto da epatite B e/o C. Anche la cardiopatia – la principale causa di morte nella talassemia major – è stata evidenziata entro 10 anni dall'inizio di un regime trasfusionale, sebbene l'insufficienza cardiaca non



4b

Incremento del ferro trasfusionale dovuto all'incremento delle trasfusioni in rapporto all'età



(Da Cohen and Schwartz - Chelation therapy in chronic iron overload, 1977, symposia specialists, Inc., Box 610397, Miami Florida)

si verifichi in genere prima di 15 anni o più dall'inizio delle trasfusioni.

L'accumulo di ferro è anche la causa più importante di ritardo nella maturazione sessuale nel 50% dei pazienti sia maschi che femmine e può causare infertilità (circa 25% dei casi) e diabete mellito.

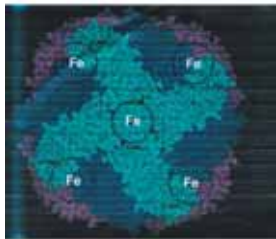
A lungo andare, l'emosiderosi determina anche complicanze ossee e danno ad altri organi importanti, come la tiroide e le paratiroidi. Pertanto, è indispensabile il trattamento per eliminare il ferro in eccesso che, altrimenti, provoca effetti gravi sulla qualità e sulla durata di vita dei pazienti.

Quali danni provoca l'eccesso di ferro nell'organismo?

Il ferro si accumula nell'organismo – in conseguenza della talassemia stessa o della terapia emotrasfusionale o di entrambe – per cui la principale proteina di trasporto del ferro nel sangue – transferrina – si riempie (satura) di ferro. Senza la disponibilità di transferrina priva di ferro (insatura), il ferro non legato, molto pericoloso per l'organismo, inizia a circolare nel sangue. Il ferro si deposita nei tessuti, legato a proteine di deposito, denominate ferritina (**vedi 4c**) ed emosiderina. Il ferro contenuto in queste proteine è meno pericoloso del ferro non legato. Tuttavia, costantemente la ferritina e l'emosiderina rilasciano ferro non legato, condizione che si verifica anche quando il paziente si ammala.

4c

Molecola di ferritina

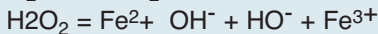
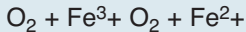


Ferritina

Il ferro non legato alle proteine di deposito né a quelle di trasporto (transferrina), cioè il ferro rimasto nel sistema quando non vi è più transferrina disponibile, è instabile. Ciò significa che può acquistare o perdere facilmente una carica negativa, denominata elettrone. Quando il ferro acquista un elettrone, si modifica dalla forma ferrica con tre cariche positive (Fe^{3+} o ferro ferrico) alla forma ferrosa con due cariche positive (Fe^{2+} o ferro ferroso). Il ferro che si sposta tra gli stati 2^+ e 3^+ , produce sostanze pericolose denominate radicali liberi, che possono causare gravi danni ai tessuti dell'organismo.

Il processo più noto mediante il quale vengono prodotti i radicali liberi è denominato reazione di Fenton, una reazione chimica semplificata come segue:

Generazione di radicali idrossilici (HO)



Desferrioxamina B (DFO) o Desferal

Poiché l'organismo non dispone di un mezzo efficace per eliminare il ferro, l'unico modo per rimuovere il ferro in eccesso è utilizzare farmaci denominati chelanti del ferro (leganti del ferro); essi formano un composto con il ferro, che può essere escreto attraverso le urine e/o le feci.

La desferrioxamina B (DFO) rappresenta il primo farmaco chelante del ferro. Prodotta per la prima volta negli anni '60, la DFO (**vedi 4d**) è stata immessa sul mercato nei primi anni '70 per il trattamento della talassemia major. La DFO agisce in due modi:

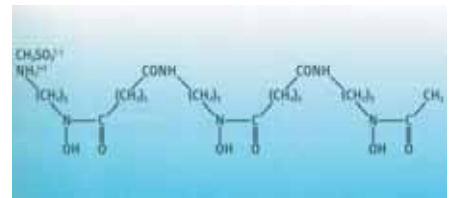
- attraverso un processo lento lega (chela) il ferro per formare una sostanza chiamata ferrioxamina (**vedi 4e**), che viene poi eliminata dall'organismo;
- attraverso un processo rapido capta i radicali liberi riducendo così la tossicità del ferro nell'organismo. La DFO chela il ferro da due fonti o compartimenti. Il primo compartimento è rappresentato dal ferro liberato dalla distruzione dei globuli rossi, costituisce il 70% del ferro chelato e viene eliminato dall'organismo con le urine. Il secondo compartimento di ferro chelato dalla DFO proviene dal fegato, il principale organo di deposito del ferro. Il ferro depositato nel fegato viene rilasciato dalle due proteine di deposito, la ferritina e l'emosiderina, nelle cellule epatiche (epatociti). Negli epatociti la DFO si lega al ferro e viene eliminata con le feci. La DFO non chela il ferro legato alla transferrina.

Ogni molecola di DFO lega un atomo di ferro per formare ferrioxamina (**4e**). Ciò significa che se la DFO fosse efficace al 100%, ogni grammo di DFO eliminerebbe circa 93 mg di ferro. Questo non avviene però in realtà. Il livello di efficacia dipende dalla dose e dal modo in cui la DFO viene somministrata, dall'entità dei depositi di ferro, dal livello di vitamina C nell'organismo e dal grado di "compliance" – aderenza – del paziente alla terapia ferrochelante prescritta.

Il ruolo della vitamina C. La vitamina C è un agente riducente, che può contribuire alla conversione da ferro 3^+ a ferro 2^+ . Questo meccanismo

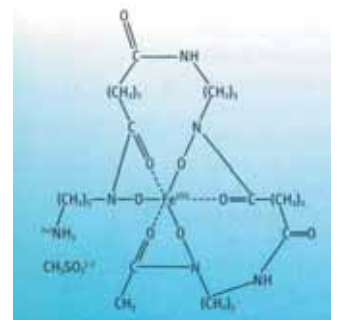
4d

Desferrioxamina B, il principio attivo del Desferal



4e

Ferrioxamina B



è importante perché il ferro 2⁺ rispetto al ferro 3⁺, si lega più facilmente ai ferrochelanti come la DFO. Per questo motivo, il ferro 2⁺ – la forma ferrosa – è spesso chiamato ferro “chelabile”, mentre il ferro 3⁺ – la forma ferrica – è il ferro immobile che si trova nei comparti di deposito dell’organismo, quali il fegato, legato alla ferritina e all’ emosiderina. La somministrazione di integratori di vitamina C insieme alla DFO aumenta la quantità di ferro rilasciata da queste proteine.

Gli esperti consigliano la somministrazione di vitamina C ogni giorno, idealmente mezz’ora dopo la somministrazione di DFO. Tuttavia, si raccomanda l’uso di integratori di vitamina C solo dopo alcune settimane dall’inizio del trattamento.



La dose giornaliera raccomandata di vitamina C è 50 mg per i bambini <10 anni di età e 100 mg per i bambini più grandi, senza superare i 200 mg al giorno per gli adulti. I pazienti che assumono regolarmente con la dieta arance o succo fresco non hanno bisogno di integratori di vitamina C supplementari: un’arancia contiene 75 mg di vitamina C, mentre 100 ml di succo d’arancia fresco ne contengono 50 mg.

Come per tutti i farmaci e gli integratori, il dosaggio deve essere suggerito dal medico. È importante notare che una quantità eccessiva di vitamina C può avere un effetto tossico sui pazienti, mobilizzando troppo ferro. Gli integratori di vitamina C possono essere quindi particolarmente pericolosi per i pazienti che non assumono DFO, in quanto il ferro mobilizzato dalla vitamina C rimane non legato, causando danno ai tessuti.

Quando iniziare la ferrochelazione

I pazienti con talassemia major devono iniziare il trattamento con DFO solo dopo aver iniziato una terapia emotrasfusionale regolare. La DFO non risolve i problemi causati da una terapia emotrasfusionale insufficiente, quali ad esempio l’anemia, le alterazioni ossee o l’ingrandimento del fegato e della milza. La DFO non deve essere somministrata a pazienti non trasfusi o ipotrasfusi, a meno che non abbiano più di 10 anni di età o vi sia evidenza di accumulo di ferro.



Come regola generale, i pazienti devono iniziare il trattamento ferrochelante dopo 10-20 trasfusioni, o quando i livelli di ferritina superano i 1000 µg/l.

Come preparare, conservare e utilizzare la desferrioxamina

Sono stati necessari più di 30 anni di esperienza clinica perché i medici e gli esperti trovassero il modo migliore per somministrare la DFO, con l'obiettivo di eliminare efficacemente il ferro dall'organismo evitando però gli effetti tossici derivanti da una somministrazione eccessiva di farmaco. A causa delle grandi dimensioni delle molecole di DFO, l'organismo assorbe una scarsa quantità di farmaco attraverso l'intestino per cui viene utilizzata la via sottocutanea (sotto la pelle) o endovenosa (in una vena). Allo stesso modo, poiché la DFO viene eliminata rapidamente dal sangue (emivita di 20-30 minuti), il farmaco deve essere somministrato lentamente nell'arco di un certo tempo, per mantenere una concentrazione stabile nel sangue per un periodo più lungo possibile. La DFO viene somministrata mediante una pompa programmata a tempo, che infonde lentamente il farmaco per via sottocutanea – nell'arco di 8-12 ore, almeno 6 giorni la settimana. La dose esatta per ogni paziente è calcolata in base all'età, all'accumulo di ferro nell'organismo e alle condizioni cliniche. In genere, il dosaggio per i bambini è di 20-40 mg/kg di peso corporeo, in quanto dosi elevate potrebbero rallentare la crescita. La dose standard per gli adulti è 30-50 mg/kg di peso corporeo.

Come preparare la DFO

La DFO è una polvere secca di colore bianco, disponibile in unità da 500 mg o 2 g. Ogni unità è contenuta in un flaconcino di vetro di polvere secca bianca, che deve essere diluita in una soluzione al 10% prima dell'uso. Per produrre una soluzione di DFO al 10% da un flaconcino da 500 mg, ad esempio, devono essere aggiunti alla polvere 5 ml di acqua distillata. (L'acqua distillata è acquistabile in farmacia). La soluzione deve essere poi lasciata riposare per qualche minuto per consentire la dissoluzione della polvere. È importante non agitare il flaconcino, per facilitare la dissoluzione della polvere, si può fare ruotare nel palmo della mano o su una superficie piatta, ad es. un tavolo. Una volta dissolta la polvere, la soluzione viene aspirata con una siringa e inserita in una piccola pompa alimentata a batteria. La pompa preme lentamente lo stantuffo della siringa per rilasciare il farmaco nell'organismo, nell'arco del periodo previsto, di 8-12 ore. La siringa si svuota nel numero di ore impostato. Alcune delle pompe usate più comunemente hanno un allarme incorporato che emette un segnale acustico se la siringa si blocca o se è terminata l'infusione del farmaco.

Come conservare la DFO

La soluzione preparata di DFO può essere conservata a temperatura ambiente (23°C) per un massimo di 24 ore. Nei climi caldi, è importante conservare la soluzione preparata in un luogo fresco, tenendola in



frigorifero a 4°C se non è utilizzata immediatamente. La soluzione refrigerata può essere conservata per circa cinque giorni. Tuttavia se la soluzione diventa torbida o cambia di colore, deve essere immediatamente eliminata. È meglio togliere la soluzione di DFO dal frigorifero circa due ore prima dell'uso, per lasciarla riscaldare alla temperatura corporea.



La DFO può essere anche preparata per l'infusione sottocutanea o endovenosa da un farmacista in condizioni sterili (asettiche). Essa rimane stabile per un periodo fino a 2 settimane a 4°C, ma se viene preparata dal paziente e non dal farmacista, la soluzione non deve essere conservata per più di un giorno o due, perché potrebbe non essere sterile. Iniettare una soluzione contaminata, non sterile può causare delle reazioni.

Come preparare la DFO

Per somministrare la DFO per via sottocutanea, la siringa contenente il farmaco viene inserita nella pompa, quindi collegata a un tubo sottile di plastica che termina con un ago molto sottile, che viene inserito sotto la cute. La DFO viene quindi rilasciata nello spazio tra la pelle e il muscolo o il tessuto adiposo sottostante.

Nel corso degli anni, le pompe sono diventate notevolmente più piccole, più leggere e più silenziose dei modelli precedenti (microinfusori). Questo le rende meno visibili e più facili da usare, con discrezione, durante la giornata, nascoste sotto i vestiti. Tuttavia, molti pazienti preferiscono usare la pompa durante la notte, perché non interferisce con le attività diurne.

L'uso regolare di DFO riveste un ruolo estremamente importante per mantenere i pazienti con talassemia in buona salute. Tuttavia, la terapia ferrochelante con DFO è complessa: è dolorosa, richiede molto tempo ed è difficile da adattare alla vita quotidiana. È quindi importante che tutti i soggetti coinvolti nell'assistenza del paziente, medici, infermieri, genitori e – soprattutto – i pazienti stessi, trovino il modo di far accettare il più possibile il trattamento. Gli adolescenti in particolare apprezzano i tentativi di rendere il trattamento più discreto. È necessario sorvegliare e trattare le eventuali reazioni locali o altre complicanze associate alla DFO (vedere paragrafi seguenti).

Altre vie di somministrazione della DFO

Oltre alla via di somministrazione sottocutanea descritta in precedenza, esistono diversi altri modi in cui il farmaco può essere utilizzato, ciascuno dei quali presenta vantaggi e svantaggi.

Infusione endovenosa continua nelle 24 ore

Prevede la somministrazione di DFO attraverso una vena. Questa modalità può salvare la vita ai pazienti che hanno un grave sovraccarico di ferro e complicanze cardiache associate, riducendo la tossicità del ferro nell'organismo durante l'infusione ed eliminando grandi quantità di ferro più rapidamente rispetto ad altri metodi. Tuttavia, l'infusione endovenosa continua comporta anche rischi significativi, in particolare di infezione o coaguli di sangue, causati dal catetere a permanenza posto in una vena (vedere il paragrafo successivo "Somministrazione di DFO mediante infusione endovenosa continua").

Questo metodo deve essere perciò utilizzato solo in casi eccezionali, tra cui:

- (i) marcato sovraccarico di ferro – valori di ferritina persistentemente $>2500 \mu\text{g/l}$ e/o concentrazione di ferro epatico $>15 \mu\text{g/g}$ /peso secco del fegato, accertato mediante biopsia epatica
- (ii) complicanze cardiache derivanti da sovraccarico di ferro
- (iii) pazienti di sesso femminile che desiderano una gravidanza, e hanno livelli di ferritina sierica e/o concentrazione di ferro epatico (LIC) elevati
- (iv) l'infusione endovenosa continua può essere considerata anche nei pazienti che devono effettuare una terapia ferrochelante intensiva indipendentemente dai livelli di ferritina o di LIC, ad esempio, prima di sottoporsi a trapianto di midollo osseo o che hanno un'epatite cronica attiva HCV correlata.

L'infusione endovenosa continua permette il rilascio di 50 mg/kg/al giorno di DFO in modo continuo, sette giorni su sette, mediante un sistema di erogazione speciale noto come catetere a permanenza, un dispositivo inserito nel paziente mediante l'accesso a una vena principale.

Il catetere è relativamente costoso e i pazienti che lo utilizzano devono essere sottoposti ad attenta e scrupolosa osservazione medica. Le complicanze più frequenti associate a questo tipo di trattamento sono infezioni gravi e, a volte, la formazione di coaguli di sangue (trombosi). Deve essere posta particolare attenzione nel mantenere pulita la cute intorno al catetere, per prevenire infezioni e nell'utilizzare farmaci anticoagulanti per prevenire la formazione di coaguli. I pazienti devono essere istruiti su come assicurare la pulizia della cute e devono essere

avvertiti di consultare immediatamente il medico se compaiono sintomi avversi, quali brividi o febbre, dolore o arrossamento cutaneo.

Infusione endovenosa nell'arco di 8-12 ore

L'infusione endovenosa di DFO nell'arco di 8-12 ore, rispetto all'infusione endovenosa continua in 24 ore sopra illustrata, è un'altra alternativa all'infusione sottocutanea e può essere utilizzata in caso di gravi problemi localizzati con le infusioni sottocutanee. La dose (40-50 mg/kg al giorno), la durata (8-12 ore) e la frequenza (5-6 giorni a settimana) di infusione sono in genere uguali a quelle previste per l'iniezione sottocutanea. Questo metodo non è efficace come l'infusione endovenosa continua nelle 24 ore nei casi di marcato accumulo di ferro con complicanze cardiache associate.

È importante notare che l'uso endovenoso di DFO deve essere attuato con cautela e solo se necessario; a lungo andare, questa modalità di infusione può danneggiare vene che sono essenziali per la terapia emotrasfusionale e comporta un rischio più elevato di infezioni.

Somministrazione endovenosa di DFO durante l'emotrasfusione

In alcuni centri la DFO viene somministrata in vena nello stesso momento in cui il paziente riceve la trasfusione di sangue. La DFO, però, non deve mai essere aggiunta direttamente al sangue trasfuso, perché potrebbe contaminarlo o causare una reazione. In genere, non deve essere aggiunta nessuna sostanza all'emotrasfusione, a meno che non sia scientificamente dimostrato che non possa causare alcun danno.

Per somministrare la DFO per via endovenosa durante una trasfusione, la quantità richiesta di DFO viene dissolta in soluzione "fisiologica". Un ago dalla sacca contenente la soluzione di DFO viene quindi inserito in un collettore a Y con la sacca di sangue collegata, per la somministrazione al paziente nell'arco di circa 4 ore, ma può anche essere adoperata una pompa durante l'infusione. Tuttavia il tempo necessario per infondere efficacemente una dose di DFO è più lungo di quello previsto per una trasfusione.

Va sottolineato che la DFO somministrata solo durante le trasfusioni di sangue – una volta ogni 2-4 settimane – ha un effetto estremamente limitato. Tuttavia, questa potrebbe costituire l'unica alternativa se vi è scarsa disponibilità di DFO. Alcuni centri somministrano la DFO al paziente per via endovenosa durante la terapia emotrasfusionale, in aggiunta al trattamento giornaliero regolare, per migliorare l'efficacia complessiva del trattamento.

Iniezione intramuscolare di DFO

Quando la DFO è stata introdotta per la prima volta per il trattamento del sovraccarico di ferro nella talassemia, veniva somministrata per iniezione intramuscolare. Da allora, però, è stato riscontrato che questa via non è efficace come l'infusione sottocutanea o endovenosa.

Le iniezioni intramuscolari sono ancora utilizzate in alcuni casi, ad esempio nei paesi in cui la DFO ha costi proibitivi ed è quindi disponibile solo in quantità esigua, o dove non siano disponibili le pompe per infusione. È ampiamente dimostrato che i pazienti stanno meglio se ricevono almeno una certa quantità di farmaco, in qualsiasi modo, piuttosto che non riceverne affatto. Quindi, in assenza di alternative, la DFO può essere somministrata per iniezione intramuscolare.

Un'altra tecnica è dissolvere 500 mg in 5 ml di acqua distillata e iniettarla in un muscolo del braccio o della gamba. La dose è divisa a metà e somministrata due volte al giorno, una tecnica che alcuni sperimentatori hanno recentemente riscontrato essere abbastanza efficace.

Efficacia del trattamento con DFO

Per valutare l'efficacia del trattamento ferrochelante è necessario stimare la quantità di ferro depositato nel fegato e negli altri tessuti dell'organismo.

Il fegato è in grado di immagazzinare una grande quantità di ferro – il 70% o più dei depositi di ferro dell'organismo, circa 20 g. Il ferro in eccesso si accumula nel fegato, o in altri tessuti se il fegato è saturo. Il ferro depositato nel fegato e in altri tessuti si lega alla ferritina ed all'emosiderina, mentre il ferro circola nel sangue legato alla proteina di trasporto – transferrina. Una piccola quantità di ferritina entra nella circolazione sanguigna e viene utilizzata per la determinazione dell'accumulo di ferro.

I livelli di ferritina nel sangue (o ferritina sierica) si considerano nella norma fino a 250 µg/l per gli uomini e tra 10-120 µg/l per le donne. 1 µg di ferritina nel sangue corrisponde a 8 mg di ferro nei depositi dell'organismo. I pazienti affetti da talassemia major, che hanno livelli di ferro nell'organismo notevolmente più elevati hanno allo stesso modo livelli di ferritina significativamente più elevati.

Sebbene la ferritina sia un indicatore affidabile dei depositi di ferro nel fegato, è tuttavia meno esatta nella stima dell'accumulo di ferro in altri organi come il cuore, o dell'accumulo complessivo di ferro nell'organismo. Inoltre, altri fattori come infiammazione, infezioni virali o

batteriche, malattia epatica cronica, artrite e carenza di vitamina C, possono modificare i livelli di ferritina sierica, evidenziando depositi di ferro più elevati o più ridotti di quelli effettivamente presenti.

Nonostante ciò, la ferritina sierica è ritenuta l'indicatore più pratico per la previsione dell'insorgenza di complicanze legate all'emosiderosi. Ad esempio, alcuni studi hanno dimostrato che, se i livelli di ferritina sono costantemente inferiori a 2500 µg/l nell'arco di molti anni, il rischio di sviluppare complicanze cardiache è ridotto. L'obiettivo della ferrochelazione deve essere, quindi, quello di mantenere i livelli di ferritina tra 1000-2000 µg/l e di controllarli almeno ogni tre mesi, per stabilire il dosaggio più adeguato del farmaco. È molto importante anche monitorare la eventuale comparsa di tossicità alla DFO, che si verifica quando viene somministrata a dosi elevate e/o quando i livelli di ferritina sono ridotti (<1000 µg/l).

Monitoraggio del sovraccarico di ferro

Diagnosi di laboratorio del Sovraccarico di ferro: Ferritina

I livelli di ferritina possono essere utilizzati per stabilire il dosaggio ideale di DFO per ogni paziente, attraverso l'equazione nota come "Indice Terapeutico" (IT):

$$IT = \frac{\text{dose giornaliera media (mg/kg)*}}{\text{ferritina sierica (}\mu\text{g/l)}}$$

Lo scopo della ferrochelazione è mantenere il valore dell'IT al di sotto di 0,025.

La dose media giornaliera di DFO si calcola moltiplicando la singola dose giornaliera per il totale di dosi somministrate alla settimana, diviso 7 (il numero di giorni della settimana).

Dalle Linee guida per il Trattamento Clinico della Talassemia della TIF

Contenuto di ferro nelle urine

Un altro metodo utilizzato per valutare l'efficacia della terapia chelante con DFO prevede la misurazione del ferro contenuto nelle urine raccolte nell'arco di 24 ore. La significatività clinica di questo test è tuttavia limitata dalle ampie variazioni quotidiane nella escrezione di ferro nelle urine indotta da DFO.

Diagnosi strumentale del sovraccarico di ferro

Negli ultimi anni, sono stati proposti altri test in grado di misurare in modo affidabile la quantità di ferro nell'organismo, in particolare nel fegato e nel cuore.

Concentrazione di ferro epatico (LIC)

Per misurare la concentrazione di ferro nel fegato occorre prelevare un frammento di tessuto epatico attraverso la biopsia epatica e determinare la quantità di ferro in esso contenuto. La biopsia epatica prevede l'inserimento nel fegato di uno speciale ago, attraverso l'addome, previa anestesia locale e sotto controllo ecografico, per aspirare una minuscola parte di tessuto epatico. Una valutazione accurata del sovraccarico di ferro dipende in parte dalla quantità (almeno 1 mg di tessuto epatico – peso secco) e dalla qualità (cioè assenza di fibrosi o cirrosi) del campione prelevato, pertanto la competenza del personale medico che effettua la procedura è estremamente importante. Sebbene la biopsia epatica abbia un tasso molto basso di complicanze quando viene eseguita in un contesto ospedaliero sotto controllo ecografico, resta comunque una procedura invasiva che richiede il consenso dei pazienti e/o dei loro genitori/tutori.

Ricerche in questo campo hanno evidenziato che, se i livelli di ferro epatico vengono mantenuti costantemente sotto i 7 mg/g di tessuto epatico (peso secco), vi è un rischio limitato di problemi cardiaci o epatici. Livelli superiori a 15 mg/g di tessuto epatico (peso secco) possono essere associati a un rischio elevato di morte per eventi cardiaci. Tuttavia, continuano gli studi per stabilire se i valori di concentrazione di ferro epatico siano indicatori affidabili di rischio cardiaco basso o elevato. Come nel caso della ferritina sierica, gli esperti hanno messo in dubbio che questa indagine rifletta accuratamente l'accumulo di ferro totale nell'organismo e, nel caso specifico, i depositi di ferro nel cuore. Recenti ricerche indicano che la misura più affidabile del sovraccarico di ferro nell'organismo si ottiene moltiplicando la concentrazione di ferro epatico per un fattore di 10,6 mg/kg di peso corporeo. La biopsia epatica può inoltre fornire informazioni sulla distribuzione del ferro tra le cellule epatiche, come gli epatociti e le cellule di Kupffer, oltre ad evidenziare una condizione infiammatoria, fibrosi o cirrosi.

SQUID (dispositivo semiconduttore a interferenza quantistica) è una nuova metodica non invasiva utilizzata per valutare accuratamente il sovraccarico di ferro. SQUID si basa sulle proprietà paramagnetiche del ferro per misurarne la concentrazione nell'organismo. Utilizza un campo magnetico di forza pari all'incirca al magnete da frigorifero. Prima della procedura, sotto guida ecografica, e con il paziente sdraiato

4f

SQUID (Sistema di misurazione del ferro epatico)



comodamente sul lettino, viene localizzato il fegato posizionando correttamente il corpo sotto la macchina della SQUID (**vedi 4 f**). L'unica parte della macchina a contatto con il corpo è un palloncino riempito di acqua calda, che viene posto sull'addome superiore. Mentre la macchina effettua le misurazioni, il paziente deve trattenere il respiro alcune volte, per alcuni secondi. I pazienti di età inferiore a 6 anni possono richiedere sedazione per restare immobili. I pazienti di peso inferiore a 10 kg o obesi non sono idonei per effettuare questo test. Sfortunatamente, la tecnica è molto costosa, impegnativa dal punto di vista tecnologico ed è disponibile solo in cinque centri in Europa e in Nord America. Tuttavia, è possibile prendere accordi affinché i pazienti di ogni paese si rechino presso i centri SQUID per effettuare l'indagine, qualora il medico curante la ritenga necessaria.

Un altro metodo per misurare l'accumulo di ferro nel fegato, è la Risonanza Magnetica per Immagini (RMI), che si affida alle proprietà paramagnetiche del ferro. Le concentrazioni di ferro epatico ottenute con questo metodo (T2*) mostrano una correlazione ragionevole e sovrapponibile con quelle ottenute mediante analisi chimica dei campioni biotici. Il vantaggio potenziale di questa tecnica è che la RMI è più facilmente disponibile. La RMI si è dimostrata uno strumento utile anche per la valutazione del sovraccarico di ferro nel cuore.

Eventi avversi della DFO

Reazioni cutanee locali

Le reazioni localizzate più comuni comprendono prurito, rossore, gonfiore, noduli, indolenzimento, dolore e fastidio generale. I seguenti consigli sono utili per ridurre tali reazioni:

- (i) Evitare di inserire l'ago in prossimità di vasi sanguigni o nervi, per ridurre al minimo il rischio di danno e/o emorragia.
- (ii) Controllare che la DFO sia stata dissolta nel giusto volume di acqua distillata (5 ml di acqua per 500 mg di DFO). Se necessario, aggiungere altra acqua per diluire ulteriormente la soluzione. Cambiare la sede di infusione. L'addome è indubbiamente la sede migliore. Alcuni pazienti preferiscono la parte superiore del braccio o della coscia. Tuttavia, data la probabilità che si verifichino reazioni localizzate in qualunque sede a lungo andare, è importante variare la sede in diverse parti del corpo. Con il passar del tempo l'uso prolungato di DFO può causare la formazione di noduli intorno alla sede di infusione. È possibile prevenirli alternando le sedi di iniezione o inserendo nel tubo di plastica per l'infusione una piccola quantità di una sostanza chimica la ialuronidasi, prima di applicare la pompa.
- (iii) È possibile ridurre il dolore applicando una crema anestetica per uso topico, come Emla, 30-60 minuti prima dell'inizio del trattamento

con DFO. Il gonfiore può essere attenuato applicando un impacco caldo sulla zona interessata, dopo la somministrazione di DFO. Per l'arrossamento, l'indolenzimento, il prurito o il gonfiore, viene consigliata eparina in crema.

- (iv) La velocità di infusione deve essere controllata, perché se la DFO viene somministrata troppo rapidamente può comparire gonfiore.
- (v) Il medico può decidere di somministrare al paziente un antistaminico prima dell'infusione o, nei casi gravi, 5-10 mg di idrocortisone da aggiungere alla soluzione di DFO.
- (vi) Esistono diverse pompe per infusione in commercio e i pazienti possono utilizzare il modello più adatto alle loro esigenze. Le pompe a palloncino (infusori, elastomeri) sono dispositivi monouso indicati per l'infusione controllata del farmaco. Sono leggere, silenziose, consentono di risparmiare tempo e sono più comode per i pazienti, perché la soluzione di DFO è preparata dal farmacista in condizioni asettiche. Grazie a questi vantaggi, gli infusori possono migliorare anche l'aderenza del paziente alla terapia. Il costo elevato tuttavia, ne limita la diffusione.
- (vii) I pazienti possono anche scegliere tra diversi tipi di aghi, discutendo dei loro vantaggi e svantaggi con il medico o l'infermiere e altri pazienti. Molti pazienti preferiscono aghi piccoli e leggeri "a farfalla", calibro 25 o inferiore, inseriti a circa 45°C rispetto alla superficie cutanea. Altri pazienti preferiscono piccoli aghi "a puntina", inseriti verticalmente attraverso la cute e fissati con un adesivo speciale.

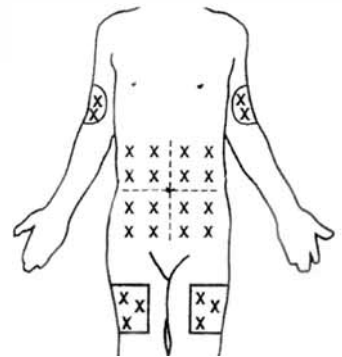
Se tutti gli accorgimenti indicati non attenuano le reazioni o i disagi correlati alla DFO, è opportuno considerare la somministrazione di DFO per via endovenosa o di un ferrochelante alternativo.

Allergia grave alla DFO

Le allergie gravi alla DFO sono rare. I sintomi sono sensazione di malessere generale, formicolio, capogiri, arrossamento o gonfiore generale e difficoltà di respirazione, occasionalmente accompagnati anche da febbre o mialgia (dolore muscolare). L'uso di DFO deve essere interrotto se compare uno di questi sintomi.

Queste reazioni generali tendono a verificarsi improvvisamente in alcuni pazienti all'inizio del trattamento con DFO, mentre quelli che assumono il farmaco da più tempo hanno una sintomatologia ad insorgenza più graduale. Il trattamento di una grave allergia alla DFO prevede la "desensibilizzazione", iniettando ai pazienti una piccola quantità di DFO insieme ad idrocortisone e aumentando gradualmente la dose. Viene eseguito sotto stretta osservazione medica e ripetuto fino alla scomparsa

Rotazione delle sedi di infusione



dei sintomi. Tuttavia, se questo approccio si dimostra inefficace, i pazienti devono interrompere DFO e utilizzare un ferrochelante alternativo, ad es. deferiprone o deferasirox (vedere paragrafi successivi).

Eventi avversi a dosaggio errato di DFO

I seguenti eventi avversi sono prevalentemente associati a dosi elevate di DFO nei pazienti più giovani e nei pazienti con livelli ridotti di ferritina sierica (cioè quelli in cui l'accumulo di ferro è minore):

- 1. Problemi uditivi** (ototossicità) – comprendono ronzio alle orecchie e parziale perdita dell'udito, in particolare alle alte frequenze
 - 2. Problemi oculari** (tossicità oculare) – comprendono cecità notturna, offuscamento della vista, riduzione dell'acuità visiva, alterazione della visione dei colori, cataratta e altri disturbi a carico dell'occhio.
- La DFO in genere causa alterazioni dell'udito e della vista quando viene somministrata a dosi elevate, quando le molecole di DFO circolano nel sangue senza legarsi al ferro. I pazienti affetti da diabete mellito o sottoposti a trattamento con farmaci psicotropi sono a rischio di sviluppare tali complicanze, anche se ricevono dosi adeguate di DFO, perché queste condizioni aumentano l'accesso della DFO al sistema nervoso centrale (vedi 4g).

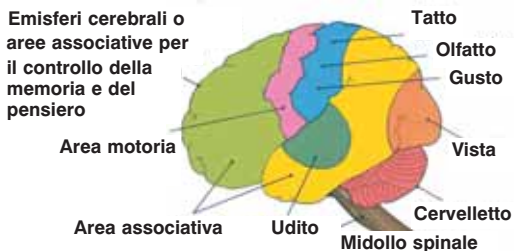
Ai pazienti che presentano queste complicanze si consiglia di interrompere il trattamento con DFO per un periodo e di ricominciare ad una dose inferiore, se le complicanze si sono attenuate o scomparse. Se rilevate tempestivamente, queste complicanze sono trattabili e reversibili. È quindi importante tenere sotto regolare osservazione i pazienti che assumono DFO, con visite mediche complete e con test audiometrici e oftalmologici.

- **Rallentamento della crescita e alterazioni ossee** – Dosi elevate di DFO in pazienti con livelli di ferritina ridotti possono rallentare la velocità di crescita. I fattori di rischio sono la giovane età all'inizio del trattamento (<3 anni) e dosi di DFO superiori a quelle raccomandate (>35 mg/kg nei bambini piccoli). La riduzione del dosaggio può normalizzare la velocità di crescita. L'effetto della DFO sulla crescita si manifesta con tronco o braccia sproporzionatamente corti, accompagnati da alterazioni ossee o articolari (displasia metafisaria).

Queste alterazioni sono diagnosticate mediante radiografia. Altri fattori, quali il sovraccarico di ferro, possono influire sulla crescita nella talassemia. Tuttavia, è relativamente facile identificare se il ritardo nella velocità di crescita è il risultato di dosi elevate di DFO poiché questi pazienti non rispondono al trattamento con gli ormoni della crescita. Sono necessari controlli regolari per rilevare precocemente tali alterazioni, perché sono irreversibili.

4g

Diverse aree del cervello con differenti funzioni



- **Infezione da *Yersinia enterocolitica*** – Le infezioni causate dal batterio *Yersinia enterocolitica* sono comunemente associate all'uso di DFO. Tutti gli organismi viventi hanno bisogno di ferro per crescere, inclusi batteri, parassiti e altri patogeni. La maggior parte di questi ha strutture che consentono di acquisire il ferro. La *Yersinia*, però, appartiene a una famiglia di batteri che non dispongono di mezzi propri per avere il ferro, e si affidano invece ai recettori per la ferrioxamina, cioè il composto che si forma dopo che il ferro si lega alla DFO. La DFO è un veicolo naturale del ferro – sideroforo (dal greco sidero, che significa ferro, e phoro che significa portare) – e favorisce la crescita della *Yersinia* fornendole ferro. Le infezioni da *Yersinia* possono essere estremamente gravi nei pazienti con sovraccarico di ferro e il rischio aumenta enormemente quando si somministra la DFO. È importante perciò diagnosticare tempestivamente le infezioni da *Yersinia* e istituire un trattamento con antibiotici appropriati (vedere capitolo sulle infezioni). I sintomi di infezione comprendono dolori addominali, diarrea, dolori articolari, febbre o mal di gola. In questi casi, il trattamento con la DFO deve essere interrotto fino alla risoluzione dei sintomi e al completamento di un ciclo di antibiotici. Sono state segnalate infezioni gravi causate da altri batteri, quali *Klebsiella* o miceti (mucormicosi) come possibile correlazione all'uso di DFO, ma queste infezioni non sono comuni come quelle causate dalla specie *Yersinia*. I pazienti devono effettuare controlli accurati e devono avvertire il medico in caso di febbre inspiegabile. In questi casi è necessario interrompere la somministrazione di DFO fino all'accertamento diagnostico.

Eventi avversi rari associati a DFO

La DFO non deve essere infusa rapidamente, in quanto può causare vampate, abbassamento della pressione arteriosa (ipotensione), accelerazione del battito cardiaco (tachicardia) e shock. Dopo somministrazione endovenosa di dosaggi molto elevati (>10 mg/kg/h) di DFO sono state evidenziate alterazioni renali (insufficienza renale) e respiratorie (Sindrome da Distress Respiratorio dell'Adulto).

Aderenza alla terapia con DFO

A causa del disagio e del dolore associati all'uso di DFO, è di importanza rilevante dare ai pazienti ogni sostegno possibile per incoraggiarli ad effettuare il trattamento. I medici, gli infermieri e gli altri professionisti quali psicologi e assistenti sociali, nonché i genitori, devono offrire costantemente ai pazienti di tutte le età speranza e supporto per continuare la terapia con DFO giorno dopo giorno. Allo stesso tempo, non si deve dimenticare l'immensa voglia di vivere – e di vivere bene – a cui ogni paziente deve costantemente tendere per portare avanti un regime terapeutico così impegnativo. Il trattamento con la DFO è difficile, richiede molto tempo, è doloroso e costoso – e deve essere seguito per tutta la vita. Nonostante sia una terapia salvavita, il trattamento con DFO non

dà ai pazienti il senso di beneficio immediato che avvertono, ad esempio, dopo una trasfusione. Al contrario, i benefici del trattamento ferrochelante sono evidenti in un lungo periodo, nel prevenire o far regredire le numerose e gravi complicazioni del sovraccarico di ferro. I benefici della terapia con DFO non sono immediatamente visibili e, anche nei paesi dove la DFO è facilmente disponibile, molti pazienti presentano a sovraccarico di ferro, perché non accettano questo trattamento. Quando i pazienti diventano adolescenti o adulti, hanno una maggiore resistenza verso un regime terapeutico che sembra sconvolgere le attività fisiche, professionali, sociali e personali quotidiane.

Quindi, mentre nei paesi in via di sviluppo il basso tasso di sopravvivenza dei pazienti è legato alla mancanza di accesso ai farmaci e alle pompe di infusione, nei paesi occidentali le complicanze legate al sovraccarico di ferro dipendono maggiormente da una inosservanza del trattamento (cattiva compliance). Tuttavia, sia che la sfida consista nel procurare ai pazienti i farmaci e le pompe necessarie per il trattamento o nell'assicurarsi che i pazienti rispettino il regime di trattamento stesso, essi hanno sempre bisogno di aiuto e di incoraggiamento – da parte delle associazioni per la talassemia, del personale medico, dei genitori e degli altri pazienti. Anche la TIF (Federazione Internazionale Talassemia) è un'importante fonte di supporto, anche per fare pressioni e sollecitare i governi a finanziare programmi di trattamento e prevenzione.

Gravidanza e uso di DFO

Non vi sono dati sulla sicurezza di DFO durante la gravidanza per cui è occorre sospendere il farmaco. Il migliore consiglio alle pazienti in gravidanza che necessitano di ferrochelazione è di evitare l'uso di DFO durante il primo trimestre di gravidanza. Pazienti in gravidanza che presentavano marcato sovraccarico di ferro o gravi problemi cardiaci sono state trattate con dosaggi ridotti di DFO (20-30 mg/kg al giorno), negli ultimi mesi di gestazione, senza eventi avversi. Il trattamento con DFO può essere ripreso al termine della gravidanza.

Altri farmaci ferrochelanti

Deferiprone (1,2 dimetil-3-idrossipirid-4-one, L1-Ferriprox)

Spesso denominato la "pillola", il deferiprone o L1 – nome commerciale Ferriprox – è stato il primo ferrochelante orale (**vedi 4h**). Gli esperti si erano trovati in disaccordo nelle sue prime fasi di sviluppo. I processi di sperimentazione erano ritenuti incompleti e, a causa dei timori sulla sua sicurezza a lungo termine e dell'assenza di studi completi che analizzassero gli effetti sugli animali, l'autorizzazione per l'uso del deferiprone si è rivelata controversa ed è stata ritardata.



Il deferiprone è stato registrato dapprima nel 1995 in India, per l'uso dei pazienti che non potevano usare la DFO per via della tossicità o dell'impossibilità di rispettare la prescrizione raccomandata. In attesa di ulteriori studi è stato autorizzato in Europa nel 2000, per condizioni speciali o "**circostanze eccezionali**". Il deferiprone ha ricevuto la piena autorizzazione all'immissione in commercio in Europa nell'aprile 2002, dopo che la società farmaceutica responsabile dello sviluppo (Apotex) ha aderito agli obblighi specifici di condurre studi supplementari. L'autorità regolatoria statunitense – Food and Drug Administration (FDA) – non ha ancora concesso l'autorizzazione per l'uso. In seguito alla registrazione del farmaco avvenuta nell'Unione Europea, il deferiprone potrebbe essere usato come farmaco di seconda linea, solo per i pazienti che non possono utilizzare la DFO o nei quali la terapia con DFO si è dimostrata inadeguata.



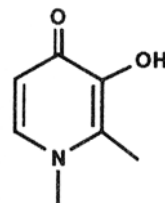
Nel frattempo, in Europa e negli Stati Uniti, sin dalla metà degli anni '90, sono stati condotti diversi studi clinici controllati per l'uso di deferiprone, sponsorizzati principalmente dalla società che ha prodotto il farmaco, finalizzati a valutare la sicurezza e l'efficacia. In alcuni paesi in via di sviluppo, soprattutto in India, il deferiprone è stato utilizzato molto tempo prima della sua registrazione ufficiale. In molte occasioni, l'uso è avvenuto al di fuori di studi clinici, sia perché la DFO è molto costosa e quindi fuori dalla portata della maggior parte dei pazienti, sia perché in India il deferiprone è venduto a prezzi relativamente contenuti dalle aziende farmaceutiche locali.

Meccanismo d'azione del deferiprone

Tre molecole di deferiprone, L1 (bidentato) si legano con un atomo di ferro e formano un complesso. Questo complesso viene eliminato con le urine, e non con le feci, come avviene con la desferrioxamina. È preparato sotto forma di compresse e, a causa delle piccole dimensioni della molecola, è assorbito rapidamente soprattutto a livello dello stomaco. Raggiunge una concentrazione elevata nel sangue 45-60 minuti dopo l'assunzione.

Il deferiprone viene metabolizzato a glucuronide, che perde la capacità chelante ed ha una emivita di 3-4 ore. È quindi attivo per un tempo più lungo rispetto alla desferrioxamina. Sia il deferiprone che i suoi metaboliti sono facilmente escreti con le urine. L'entità della ferrochelazione dipende sia dall'entità dei depositi di ferro che dalla dose del farmaco somministrato. Il ferro chelato dal deferiprone come quello chelato dal DFO è principalmente il ferro che non è legato alle proteine plasmatiche, (ferro non legato alla transferrina o NTBI). A causa delle sue piccole dimensioni molecolari, il deferiprone entra nelle cellule e rimuove il ferro intracellulare. Il dosaggio di 75-100mg/kg al giorno suddiviso in tre somministrazioni, nella maggior parte dei casi,

4h Molecola di L1



è sufficiente ad ottenere un bilancio negativo di ferro in una parte di pazienti affetti da talassemia con accumulo di ferro.

Efficacia del deferiprone

Per stabilire l'efficacia del farmaco e prevenire l'insorgenza di effetti indesiderati avversi, che potrebbero essere causati dall'assunzione di deferiprone, come descritto in precedenza, occorre controllare:

- l'esame emocromocitometrico completo, comprendente la conta leucocitaria ogni settimana;
- i livelli di ferritina sierica ogni tre mesi;
- il contenuto di ferro nelle urine attraverso la raccolta di urine nelle 24 ore, ogni tre mesi. Questa determinazione è particolarmente utile, perché – al contrario di quanto avviene con la somministrazione di DFO – l'intera quantità di ferro chelato con il deferiprone viene eliminata con le urine;
- i test della funzione epatica ogni mese;
- i livelli di zinchemia 3-6 volte l'anno.

Il medico curante, che meglio conosce le condizioni generali del paziente, potrà stabilire la frequenza e i test di controllo da eseguire nei casi particolari.

Ove possibile è opportuno effettuare (a) biopsia epatica, (b) SQUID e/o (c) Risonanza Magnetica per Immagini. Queste indagini strumentali, invasive e non, possono dare informazioni accurate sulla reale entità dell'accumulo di ferro nel fegato e nel tessuto cardiaco.

Nel corso degli ultimi 15 anni, sono stati raccolti dati molto importanti sull'efficacia e sulla sicurezza del deferiprone. Molti medici che curano pazienti con talassemia hanno incominciato a valutare ed elaborare tutte le informazioni disponibili sull'uso del farmaco.

Queste esperienze hanno evidenziato che in alcuni pazienti, il trattamento con deferiprone riduce i livelli della ferritina sierica e le concentrazioni di ferro. Il farmaco può essere assunto con sicurezza mediante attento monitoraggio per quattro anni o più. Studi autorevoli hanno anche evidenziato aumento dell'eliminazione del ferro con le urine e riduzione dei livelli di ferritina sierica attraverso l'aumento del dosaggio di deferiprone a 75-100 mg/kg al giorno, e il trattamento combinato con deferiprone e desferrioxamina.

Comunque tutti gli esperti impegnati nel trattamento della talassemia

sono d'accordo nel ritenere che siano necessari studi a lungo termine per conoscere meglio la tossicità del farmaco sia quando viene usato a dosi più elevate che quando viene utilizzato in combinazione con DFO. Gradualmente, si comprenderà in maniera più chiara come e quando il farmaco può essere usato come pure quali pazienti beneficeranno maggiormente di questo farmaco. Fino ad allora, sia da parte dei medici che dei pazienti, dovrebbe essere fatto ogni sforzo per migliorare la "compliance" – aderenza – al trattamento con DFO ed utilizzare il deferiprone seguendo strettamente la prescrizione medica. Sia il prezzo della DFO che del deferiprone ne limita l'uso nella maggior parte dei paesi in via di sviluppo.

Si stima che, sin dai primissimi studi clinici, più di 15.000 pazienti in totale abbiano adoperato il deferiprone in più di 50 paesi, la maggior parte dei quali affetti da talassemia con sovraccarico di ferro.

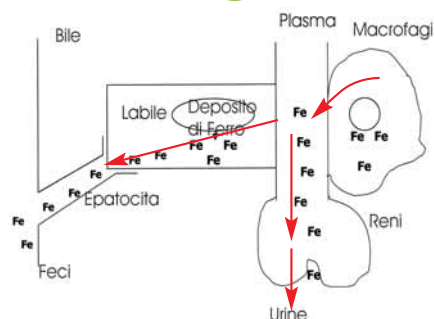
Attualmente il deferiprone è registrato in più di 50 paesi in tutto il mondo. Si attende l'approvazione del deferiprone da parte della FDA. Fino a marzo 2007, il deferiprone è stato incluso in 495 articoli scientifici, in 60 studi clinici (13 randomizzati) ed è stato inserito in 78 revisioni scientifiche.

Eventi avversi del deferiprone

L'effetto indesiderato più importante causato dal deferiprone è la riduzione del numero dei leucociti, in particolare del numero dei neutrofili, che rivestono un ruolo cruciale nella protezione dell'organismo contro le infezioni.

Una moderata riduzione del numero di neutrofili ($500-1.500/\text{mm}^3$) viene definita neutropenia, mentre una riduzione considerevole del numero di neutrofili ($<500/\text{mm}^3$) è definita agranulocitosi. Secondo diversi studi, la neutropenia è stata osservata più frequentemente, mentre l'agranulocitosi si è verificata in un numero di casi significativamente minore. Entrambe le condizioni sono reversibili con l'interruzione del trattamento, quindi è importante effettuare una conta differenziale dei leucociti almeno ogni 7 giorni. I pazienti devono essere monitorati più frequentemente se mostrano segni di infezione. Ai primi segni di febbre, mal di gola o qualsiasi altro sintomo di infezione, occorre interrompere immediatamente il farmaco, eseguire un check-up ematologico completo e istituire un trattamento antibiotico appropriato. Nella maggior parte dei casi di neutropenia lieve, il numero dei leucociti si normalizza e il trattamento pu essere ripreso. È consigliabile non riprendere il trattamento con deferiprone, eccetto nei casi di neutropenia lieve, fino a quando la conta leucocitaria totale non sia pari o superiore a $3.000/\text{mm}^3$, il numero totale di neutrofili non

4j Effetto shuttle



sia pari o superiore a $1.000/\text{mm}^3$ e il numero totale di piastrine non sia pari o superiore a $100.000/\text{mm}^3$.

Considerato questo effetto collaterale del farmaco, va prescritto con particolare cautela ai pazienti con talassemia major affetti da epatite B e/o C che devono essere trattati con interferone.

Altri eventi avversi del deferiprone:

- (v) Alcuni pazienti trattati con deferiprone possono avvertire dolore e infiammazione alle articolazioni, di solito alle ginocchia, alle caviglie, ai gomiti, alle anche e/o alla regione lombare, rigidità e/o difficoltà nei movimenti. L'infiammazione alle articolazioni è stata osservata in pazienti con elevati livelli di ferritina e/o in quelli che assumevano elevati dosaggi del farmaco (superiori a $75\text{mg}/\text{kg}/\text{die}$). Sebbene il motivo della comparsa di questo effetto collaterale non sia completamente noto, si pensa che possa essere dovuto a un'infiammazione causata dal trasferimento di ferro, operato dal deferiprone, da altre sedi alle articolazioni. La riduzione della dose e/o la completa interruzione del farmaco fa regredire questo disturbo. Il dolore avvertito alle articolazioni può essere alleviato con i comuni antidolorifici (analgesici). Se questi sintomi persistono e si accompagnano a gonfiore delle articolazioni nonostante l'assunzione di analgesici e/o la riduzione del dosaggio, può essere opportuno interrompere l'assunzione del farmaco. Il deferiprone può essere ripreso ad una dose ridotta, sotto stretto e frequente controllo clinico, in quanto esiste il rischio di ricomparsa del dolore e dell'infiammazione alle articolazioni.
- (vi) Disturbi gastrointestinali, quali nausea, capogiri, vomito, diarrea e dolori addominali, possono ricorrere in alcuni pazienti che utilizzano deferiprone. I sintomi sono lievi e in genere non necessitano di trattamento; la somministrazione durante i pasti può ridurre la nausea. Se necessario, può essere opportuna l'assunzione di antiacidi e antiemetici che alleviano i sintomi.
- (vii) Durante il trattamento è stata riscontrata carenza di zinco nei pazienti deferiprone, perché il deferiprone lega anche altri metalli oltre il ferro, tra cui lo zinco – un oligoelemento – necessario per il normale funzionamento di diversi processi nell'organismo, tra cui la crescita. Una riduzione della zinchemia è stata osservata in alcuni pazienti, in particolare nei soggetti diabetici per cui è opportuna la somministrazione di integratori di zinco e di altri oligoelementi essenziali. L'obiettivo della ferrochelazione nella talassemia major è l'eliminazione del ferro tossico e dannoso, lasciando inalterati gli altri elementi essenziali utili.

(viii) Tossicità epatica – l'aumento di enzimi epatici, come ALT, che è stato segnalato in uno studio multicentrico – è in genere temporaneo, con riscontro più frequente in pazienti affetti da epatite C. Questa oscillazione dei risultati dei test di funzionalità epatica ha costretto un piccolo numero di pazienti a interrompere il trattamento. Uno studio ha riportato un rapido aumento della fibrosi epatica nei pazienti in trattamento con deferiprone, rispetto a quelli in trattamento con desferrioxamina. Ulteriori osservazioni e una recente valutazione, effettuati da tre diversi anatomo-patologi che hanno partecipato ad uno studio multicentrico in Italia su biopsie epatiche di 56 pazienti con talassemia, non hanno documentato la progressione verso la fibrosi. Diversi studi hanno riportato effetti indesiderati causati dal trattamento con deferiprone che hanno richiesto la sospensione del farmaco nel 13-30% dei casi.

Terapia ferrochelante combinata con deferiprone e DFO

Negli ultimi anni, numerosi centri hanno utilizzato diversi regimi di trattamento combinato con deferiprone e DFO, per ottenere migliori risultati. È documentato, infatti, che questi due farmaci possono legare il ferro da diverse fonti, con differenti meccanismi in rapporto alle loro specifiche proprietà fisico-chimiche e farmacologiche. In questo contesto, sembra che l'azione dell'uno sia integrata da quella dell'altro cioè un farmaco trasferisce il ferro dalle cellule al plasma, dove esso viene captato dal secondo agente chelante, per essere eliminato dall'organismo. Questo meccanismo è ampiamente noto come "Effetto Shuttle" (vedi 4h).

La terapia combinata è ancora in fase di studio. Tuttavia, i risultati di tali associazioni dimostrano che, nei pazienti in cui vi è un notevole sovraccarico di ferro o che hanno sovraccarico di ferro a livello cardiaco (sulla base dei risultati della RMI T2*), la terapia combinata è piuttosto efficace. Questi risultati dimostrano che può esserci un miglioramento della funzione cardiaca (miglioramento della FEVS alla T2* e riduzione delle aritmie). Pertanto, la terapia combinata può migliorare la sopravvivenza del paziente, condizione che è stata ampiamente dimostrata in studi di sopravvivenza recentemente pubblicati.

Gravidanza e uso di deferiprone

A causa della mancanza di dati, si raccomanda di non utilizzare deferiprone durante la gravidanza accertata o presunta.

Nuovi farmaci orali per la rimozione dell'eccesso di ferro

Deferasirox

Negli ultimi anni, numerosi altri agenti chelanti sono in fase di ricerca, con particolare attenzione per i farmaci leganti il ferro da somministrare per via orale. L'unico di questi che ha completato la fase di sperimentazione clinica è ICL670 (4K), altrimenti noto come Deferasirox (o sotto la denominazione commerciale Exjade). L'azienda produttrice è la stessa che produce Desferrioxamina. La sicurezza, l'efficacia e il dosaggio appropriato sull'uomo sono stati stabiliti dopo il completamento degli studi clinici, attraverso il più grande programma che sia mai stato creato per un agente chelante; hanno partecipato più di 1.000 pazienti e vi è stata una esperienza di 5 anni fino all'approvazione definitiva. Deferasirox è stato registrato in oltre 70 paesi in tutto il mondo.

Deferasirox è disponibile per i pazienti, senza alcuna restrizione sulla prescrizione, secondo le indicazioni approvate, a partire dal primo trimestre del 2007.

Fino ad oggi, si stima che circa 15.000 pazienti in tutto il mondo, siano trattati con Deferasirox.

Deferasirox è prescritto per il trattamento del sovraccarico di ferro a:

- pazienti politrasfusi con β -talassemia dall'età di 2 anni, in accordo con la FDA, e dall'età di 6 anni secondo le indicazioni di EMEA;
- pazienti affetti da altre forme di anemia e pazienti con β -talassemia che non ricevono frequenti trasfusioni, o quando la terapia con desferrioxamina sia controindicata o ritenuta insufficiente.

La decisione di iniziare la terapia ferrochelante con deferasirox spetta al giudizio del medico curante in accordo con il paziente. Al dosaggio di 20-30 mg/kg al giorno, deferasirox elimina il ferro attraverso il fegato, analogamente a quanto osservato con DFO prescritto al dosaggio di 35-40 mg/kg al giorno.

L'uso di deferasirox in associazione a qualsiasi altro agente chelante è controindicato al momento, poiché non vi sono studi in grado di fornire informazioni su tale associazione. Deferasirox con un'unica dose giornaliera assunta per via orale, dà una protezione al paziente nell'arco di 24 ore poiché ha una emivita di 8-16 ore.

Prima di iniziare il trattamento con deferasirox, è necessario determinare la ferritina sierica, la funzione renale ed epatica, nonché la funzione

oculare e uditiva. Questi controlli devono essere eseguiti anche durante il trattamento, in conformità alle linee guida per l'uso del farmaco pubblicate dalla società produttrice ed alle istruzioni del medico.

Modalità di somministrazione del deferasirox

Deferasirox è disponibile come compressa solubile in acqua o in succo di mela o d'arancia. Deve essere assunto almeno 30 minuti prima dei pasti, non appena dissolto. Non deve essere ingerito non dissolto o in polvere. È somministrato alla dose di 20-30 mg/kg una volta al giorno.

Meccanismo d'azione del deferasirox

Deferasirox è un chelante tridentato che lega la forma ferrica di Ferro (Fe^{3+}), sono quindi necessarie due molecole di questa sostanza per legare un atomo di Ferro (Fe^{3+}). Il complesso che si crea tra la molecola di ferro e quella di deferasirox viene eliminato quasi esclusivamente attraverso le feci. Il farmaco, che viene metabolizzato lentamente nel fegato, resta nel plasma per molte ore (emivita di 8-16 ore). Pertanto, una dose giornaliera può essere efficace nell'arco di 24 ore.

Efficacia del deferasirox

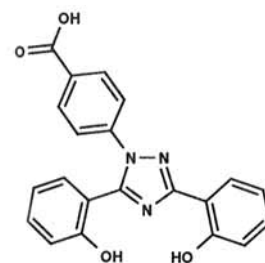
È stato dimostrato che una dose di 20 mg/kg stabilizza il livello di ferritina sierica a circa 2.000 $\mu\text{g/l}$, mentre la dose più elevata di 30 mg/kg può ridurre il livello di ferritina a 1.000 $\mu\text{g/l}$ entro un anno di somministrazione continua. La biopsia epatica ha evidenziato che il farmaco elimina il ferro attraverso il fegato, soprattutto alla dose più elevata (30 mg/kg). In relazione alla capacità di deferasirox di rimuovere il ferro dal cuore, esperimenti effettuati su colture cellulari hanno indicato che è in grado di penetrare nelle cellule e di legare il ferro. Tuttavia, al momento in cui si scrive, gli esperimenti clinici non hanno completamente confermato questi risultati. Si attendono ulteriori studi di più ampia portata per fare piena luce su questo importante aspetto.

Eventi avversi del deferasirox

Sono rappresentati da disturbi addominali e sintomi diarroici entro la prima settimana di trattamento. Questi sintomi si attenuano rapidamente e di rado occorre ridurre la dose. Sono stati segnalati anche febbre periodica e sintomi simil-influenzali.

Circa il 10% dei pazienti può manifestare arrossamento cutaneo con

4 k molecola di ICL 670



prurito, che può essere diffuso o localizzato sul palmo della mano o sulla pianta dei piedi. Nella maggioranza dei pazienti, questo arrossamento cutaneo compare entro i primi 15 giorni di cura e regredisce spontaneamente per cui non vi è necessità di ridurre la dose o di interrompere la somministrazione, eccetto in casi molto rari. In una percentuale di pazienti si osserva aumento dei livelli sierici di creatinina, una proteina strettamente associata alla funzione renale. Nella maggior parte di questi casi l'aumento osservato è legato alla dose. Solo in un numero limitato di pazienti, il livello di creatinina ha superato il limite superiore alla norma. Questo valore non deve creare timori, ma suggerisce la necessità di un monitoraggio frequente (mensile) della funzione renale. Nella maggior parte dei pazienti, il livello di creatinina ritorna a valori normali con la riduzione del dosaggio. Il farmaco non va essere somministrato a pazienti con disfunzione renale.

Raramente sono state osservate alterazioni degli enzimi epatici (livelli elevati di transaminasi). In questo caso e, se vi è una disfunzione epatica pregressa, il medico curante dovrà valutare se prescrivere comunque questo farmaco. Si raccomanda un controllo mensile degli enzimi epatici.

Sono stati segnalati disturbi uditivi e oculari in un piccolo numero di pazienti. Come per la desferrioxamina, si raccomanda un controllo uditivo e oculare annuale.

Controindicazioni:

Evitare l'uso concomitante di altri farmaci con deferasirox.

Rifampicina, fenobarbital o fenitoina possono causare riduzione della concentrazione del farmaco nel sangue, riducendone l'efficacia. Pertanto, la somministrazione dei farmaci sopra elencati, deve essere effettuata unicamente su consiglio del medico curante.

La somministrazione concomitante di deferasirox e di vitamina C non è ancora stata studiata. Non sono stati segnalati effetti avversi per l'assunzione giornaliera di 200 mg di vitamina C. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di antiacidi contenenti alluminio, quali idrossido di alluminio (Maalox e/o Gaviscon), perché gli effetti non sono noti. Se un paziente necessita di un antiacido, se ne raccomanda l'uso alcune ore dopo la somministrazione di deferasirox.

Gravidanza e uso del deferasirox

A causa della mancanza di dati, si raccomanda di non utilizzare deferasirox durante la gravidanza, a meno che il medico curante non lo ritenga assolutamente vitale e sotto stretto monitoraggio.

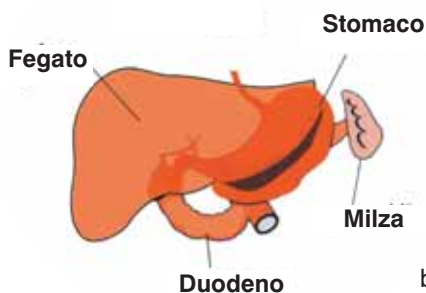
Capitolo 5

Problemi clinici associati alla talassemia e trattamento

Il trattamento della talassemia major, è migliorato significativamente nelle ultime tre decadi portando ad un progressivo aumento del livello di sopravvivenza e al miglioramento della qualità di vita dei pazienti – specialmente di quelli che vivono in Occidente. Ciò nonostante, i pazienti con talassemia major, possono presentare problemi di salute, alcuni legati alla malattia di base mentre altri sono il risultato di trattamenti inadeguati o insufficienti, come la terapia trasfusionale inadeguata, la mancanza di sicurezza del sangue trasfuso e l'uso subottimale di farmaci ferrochelanti.

Ipersplenismo

Molti pazienti con talassemia major presentano un aumento di volume della milza – un organo molle e violaceo delle dimensioni di circa un pugno, situato a sinistra nell'addome, appena sotto il diaframma (vedi 5a). Una milza normale contiene 20-30ml di globuli rossi. Tuttavia, nei pazienti con anemia persistente moderata e grave, a causa di trasfusioni di sangue inadeguate, la milza può contenere un litro (1000ml) di sangue o più. Ciò avviene perché la milza produce più globuli rossi attraverso un processo noto come eritropoiesi extra-midollare, cioè attraverso la sintesi di globuli rossi al di fuori della sede normale di produzione – il midollo osseo – nell'intento di ridurre l'anemia.



La milza svolge parecchie funzioni importanti, protegge l'organismo dalle infezioni, filtra il sangue per rimuovere microbi, batteri e parassiti (vedi 5b). La milza è inoltre responsabile della rimozione dalla circolazione dei globuli rossi alla fine del loro ciclo vitale, per liberare dall'emoglobina la globina ed il ferro che saranno riutilizzati per la produzione di nuovi globuli rossi. Nei pazienti con talassemia major, tuttavia, questo riciclaggio aumentala quantità di ferro nella milza e nel flusso ematico. Inoltre, i pazienti con talassemia, producono globuli rossi di forma alterata che vengono distrutti nella milza.

La milza diventa più grande con conseguente aumento del volume dell'addome.

Nel tentativo di fare fronte alle richieste aumentate, la milza diventa spesso iperattiva, condizione nota come ipersplenismo, e in questa condizione distrugge anche i globuli rossi normali che il paziente riceve attraverso le trasfusioni di sangue. Di conseguenza, il paziente ha bisogno di più sangue ad ogni trasfusione, ma le trasfusioni non hanno effetti vantaggiosi sull'anemia. Una milza iperattiva può anche distruggere altri componenti del sangue come i globuli bianchi e le piastrine.

L'ipersplenismo non può essere corretto. Di conseguenza, una volta posta la diagnosi di ipersplenismo, la milza deve essere rimossa chirurgicamente mediante splenectomia.

La splenectomia non curerà la talassemia ma risolve semplicemente i problemi specifici che possono derivare da una milza ingrandita e/o iperattiva.

La decisione di rimuovere la milza dovrebbe essere presa dopo una attenta valutazione di criteri sulla base delle condizioni cliniche quali:

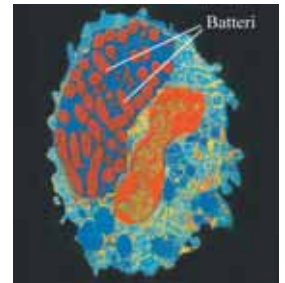
- (i) una milza aumentata di volume oltre i 6 cm di lunghezza che comporta un conseguente disagio per il paziente.
- (ii) un aumento della richiesta trasfusionale in un paziente senza altri problemi di salute – cioè quando il consumo di sangue trasfuso è >1.5 il consumo normale o sono necessari più di 200-220ml/kg/anno di globuli rossi concentrati per mantenere dei buoni livelli medi di emoglobina.
- (iii) l'età del paziente, che dovrebbe essere al di sopra dei 5 anni. Come precedentemente accennato, la milza ha un ruolo importante nella funzione immunitaria nell'infanzia. La rimozione della milza quindi aumenta il rischio di gravi infezioni. In bambini al di sotto dei 5 anni, questo rischio è particolarmente elevato poiché il sistema immunitario non è ancora perfettamente maturo.

Oggi la splenectomia viene effettuata o mediante la chirurgia convenzionale o per via laparoscopica e non comporta considerevoli rischi come osservato nel passato. Sono anche utilizzate tecniche chirurgiche di parziale splenectomia o embolizzazione con l'intento di preservare le funzioni immunologiche dell'organo.

Splenectomia e infezioni

Dopo la splenectomia è necessario valutare attentamente il rischio di sviluppare infezioni gravi. Molti batteri sono responsabili di aumentare il rischio infettivo in un soggetto splenectomizzato determinando anche infezioni potenzialmente fatali come le infezioni streptococciche e pneumococciche.

5b fagociti
contenenti batteri



un neutrofilo che ingloba
batteri



Il rischio di infezione è elevato se il paziente è al di sotto dei 5 anni di età ed estremamente elevato per bambini di età inferiore a 2 anni.

Il paziente rimane a più alto rischio di contrarre infezioni per tutta la vita dopo la splenectomia, con un picco di rischio particolarmente elevato di 1-4 anni dopo l'intervento chirurgico.

Vi sono tre tecniche in grado di prevenire o ridurre il rischio di infezione in pazienti che vengono sottoposti alla splenectomia:

- (1) **Immunoprofilassi:** Immunizzazione con vaccinazione anti-pneumococcica, anti-haemophilus influenzae e anti-meningococco.
Le vaccinazioni normalmente vengono effettuate circa due settimane prima dell'intervento chirurgico e ripetute dopo l'intervento chirurgico secondo le linee guida raccomandate.
- (2) **Chemioprofilassi:** Vengono somministrati antibiotici – penicillina per via orale, 125mg due volte al dì per i bambini al di sotto dei 2 anni di età e 250mg due volte al dì per i bambini oltre 2 anni. Possono essere prescritti antibiotici diversi se il paziente non può assumere penicillina. Tuttavia, la durata del trattamento varia notevolmente da caso a caso. Per esempio, alcuni medici raccomandano ai pazienti splenectomizzati di assumere gli antibiotici per tutta la vita, altri li consigliano fino all'età di 18 anni, mentre altri raccomandano di assumerli almeno per due anni dopo la splenectomia. Comunque, i pazienti necessitano regolari controlli per prevenire e ridurre il rischio di queste complicanze.
- (3) **Informazione:** È estremamente importante, informare i pazienti e i genitori sui rischi infettivi, raccomandare loro un'attenta sorveglianza per qualsiasi manifestazione clinica accompagnata da febbre, malessere, dolori muscolari, come possibile segno di infezione. Prima di iniziare un viaggio i pazienti splenectomizzati ed i genitori dei minori dovrebbero anche essere informati sulle eventuali malattie infettive che possono essere prevalenti in altre aree del mondo.
- (4) **L'aumento del numero delle piastrine va sorvegliato:** Dopo la splenectomia la conta piastrinica è aumentata con valori superiori a sopra 800,000/mm³. Questa condizione può essere controllata attraverso la somministrazione di aspirina 50-100mg/giorno fino alla riduzione della piastrinosi.

In generale, il metodo migliore per evitare i problemi legati alla splenomegalia ed all'ipersplenismo è quello di somministrare le trasfusioni in quantità e qualità adeguata non appena viene posta la diagnosi di talassemia major per mantenere livelli medi di Hb intorno a 9-10g/dl. In questo modo è possibile ridurre la comparsa di splenomegalia e di evitare la splenectomia. Inoltre, se la milza mantiene dimensioni normali, vi sarà una migliore efficacia del sangue trasfuso.

Complicanze cardiache ed endocrine

I pazienti con talassemia presentano complicanze a carico del cuore, del fegato e delle ghiandole endocrine, associate solitamente con il sovraccarico di ferro. Tuttavia, a differenza delle complicanze cardiache (vedi avanti), i pazienti che non ricevono trattamento emotrasfusionale, raramente vanno incontro a complicanze epatiche ed endocrine poiché queste si verificano nei pazienti iper-trasfusi che non effettuano o effettuano irregolarmente la terapia ferrochelante, mentre i soggetti che non sono trasfusi non vivono abbastanza a lungo perchè questi danni d'organo si sviluppino.

Conseguenze dell'accumulo di ferro:

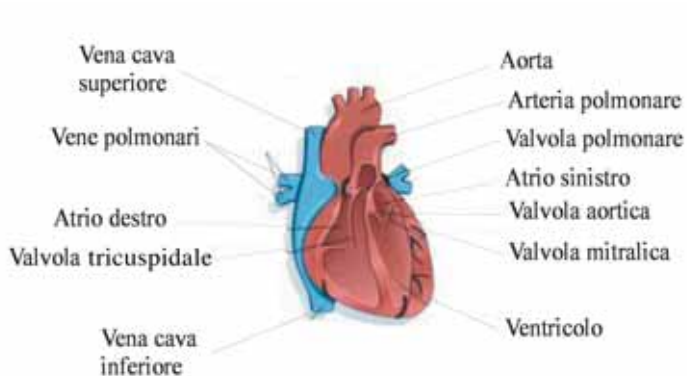
Cuore	Alterazioni ventricolari, aritmia
Ipofisi	Ipogonadismo-ipogonadotropo, osteoporosi
Ghiandole endocrine	Ipotirodismo, ipoparatiroidismo
Fegato	Fibrosi, cirrosi (specialmente se epatite C attiva)

Complicanze cardiache:

Le complicanze cardiache sono molto comuni nei pazienti che ricevono poche o affatto trasfusioni. Questi pazienti vanno incontro ad anemia cronica, e a progressivo accumulo di ferro cardiaco – entrambi hanno un ruolo dannoso sul cuore – e possono causare una malattia cardiaca.

La maggior parte dei pazienti non trasfusi o poco trasfusi non raggiunge la seconda decade di vita, e la malattia cardiaca rappresenta la principale causa della morte.

Le complicanze cardiache sono molto frequenti nei pazienti che non ricevono o ricevono poche trasfusioni. Essi vanno incontro ad anemia cronica, ad un progressivo accumulo di ferro a livello cardiaco e le due condizioni possono causare una malattia cardiaca. La maggior parte dei



pazienti non trasfusi o poco trasfusi non raggiunge la seconda decade di vita e la malattia cardiaca rappresenta la principale causa di morte.

I pazienti che sono ben trasfusi ma non effettuano una efficace ferrochelazione, sia perché sono poco disposti ad utilizzare regolarmente i ferrochelanti secondo la prescrizione medica, sia perché il trattamento è poco disponibile e troppo costoso, sviluppano complicanze cardiache, come conseguenza del sovraccarico di ferro.

Come precedentemente descritto, le trasfusioni di sangue introducono una significativa quantità supplementare di ferro nell'organismo che, se non viene rimosso, si deposita in tutti gli organi compreso il cuore. Il ferro supplementare depositato a livello cardiaco interferisce gradualmente con la sua funzione normale lo rende più suscettibile alle infezioni ed a complicanze. Il cuore perde la sua funzione contrattile con conseguente ridotta capacità di pompa. I pazienti che sono ben trasfusi ma non adeguatamente chelati, generalmente muoiono per complicanze cardiache di sotto dei 20 anni di vita (vedi 5c).

L'accumulo di ferro può interessare differenti sezioni del cuore, come il pericardio, il miocardio, le valvole cardiache o il tessuto di conduzione. Ciascuna di queste sezioni ha una funzione differente che può essere compromessa dal sovraccarico di ferro, dando luogo a sintomi differenti, come alterazioni del battito cardiaco (aritmia), alterato rilassamento del muscolo cardiaco (disfunzione diastolica), alterazione della funzione di pompa (disfunzione sistolica), accumulo di liquido nei tessuti (versamento pleurico, versamento pericardio, ascite, edema periferico) ed altri segni di danno cardiaco.

Analogamente, la malattia cardiaca grave dovuta al sovraccarico di ferro può verificarsi anche in assenza di tutti i sintomi. È quindi importante che i pazienti si sottopongano a regolari controlli cardiologici fin dalla adolescenza per prevenire le complicanze cardiache o per identificare precocemente i sintomi quali palpitazioni, sincopi, dolore retrosternale, facile affaticamento durante le comuni attività o gonfiore alle caviglie o ad altre parti del corpo.

Una volta che i sintomi si manifestano, la malattia cardiaca può progredire verso fasi più gravi. Tuttavia anche in presenza di una grave compromissione cardiaca, una terapia ferrochelante intensiva può determinare un miglioramento della funzionalità cardiaca.

Monitoraggio della funzionalità cardiaca:

I pazienti con talassemia major devono essere sottoposti ad una completa valutazione cardiologica almeno una volta all'anno – o anche

più spesso, se sono state evidenziate complicanze di rilievo.

Per il controllo annuale periodico è opportuno effettuare le seguenti indagini:

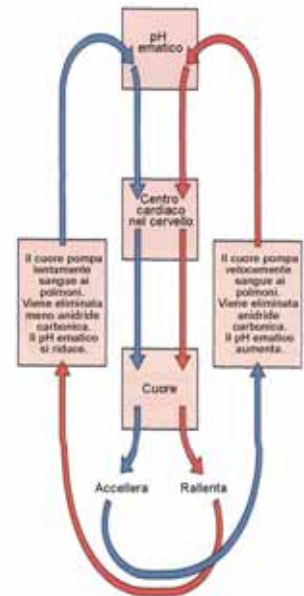
- anamnesi ed esame obiettivo (compresa la descrizione dei sintomi)
- esame radiologico del torace. Sebbene oggi sono a disposizione dei cardiologi nuove e sofisticate metodiche diagnostiche, l'esame radiologico del torace rimane una indagine utile quando non sono disponibili altre metodiche diagnostiche, poiché permette di avere adeguate informazioni sulle dimensioni del cuore e sui polmoni, come pure di evidenziare la eventuale presenza di masse di tessuto emopoietico extra-midollare.
- ECG combinato con ECG da sforzo è un'indagine che può confermare la presenza di aritmia o la ridotta funzionalità cardiaca (ventricoli)
- ECG dinamico delle 24 ore. Prevede l'apposizione al paziente di un registratore speciale (Holter) per 24 ore e permette di registrare eventuali alterazioni del ritmo cardiaco che possono sfuggire al controllo ECG normale.
- Ecocardiogramma. È un'indagine molto utile, che valuta le dimensioni delle camere cardiache e la funzionalità cardiaca
- MUGA Scan. Utilizza radioisotopi e fornisce ulteriori informazioni sulla funzione cardiaca. L'esame può essere effettuato sia con paziente a riposo, sebbene il risultato più accurato si ottiene quando viene eseguito sotto sforzo.

Per prevenire o controllare la malattia cardiaca in pazienti con talassemia maior, dovrebbero essere adottati i seguenti accorgimenti:

- Pazienti senza complicanze cardiache devono ricevere adeguate emotrasfusioni per mantenere l'emoglobina vicino ai livelli medi raccomandati intorno a 9,5-10g/dl.
- Pazienti con complicanze cardiache devono ricevere abbastanza sangue per mantenere livelli di emoglobina pre-trasfusionale intorno a 10-11g/dl, per garantire una buona ossigenazione del muscolo cardiaco. Per evitare il sovraccarico circolatorio, si raccomanda che i pazienti effettuino frequenti, piccole trasfusioni di emazie concentrate. Nei casi di danno cardiaco conclamato è opportuna la somministrazione di un diuretico prima di ogni trasfusione, secondo l'indicazione del medico.
- Pazienti con malattia cardiaca o con elevato accumulo ferro devono seguire un programma di ferrochelazione intensiva possibilmente attraverso l'infusione continua di desferrioxamina per 24 ore (per via

5c

Schema del controllo omeostatico del cuore.



sottocutanea o endovenosa attraverso di un catetere venoso centrale), solitamente alle dosi di 50-60mg/kg/die. Questo regime di trattamento dovrebbe prevenire l'ulteriore danno al muscolo cardiaco indotto dall'eccesso di ferro e dall'azione tossica continua da parte dei radicali liberi.

- Studi recenti inoltre hanno indicato che somministrando desferrioxamina e deferiprone insieme (terapia combinata) si può ridurre più velocemente il sovraccarico di ferro cardiaco e migliorare così la funzione cardiaca.

È dimostrato che la ferrochelazione intensiva può far regredire persino una forma grave di miocardiopatia siderotica nella talassemia. Tuttavia, è molto meglio prevenire la cardiopatia siderotica attraverso una costante terapia ferrochelante piuttosto che iniziare il trattamento una volta che siano già insorte le complicanze cardiache.

La valutazione della concentrazione di ferro a livello cardiaco è alquanto complessa. Studi recenti sull'uso della RMN indicano che questa tecnica rappresenta una metodica estremamente promettente per la misurazione diretta del ferro a livello cardiaco. In breve, il trattamento delle complicanze cardiache nella talassemia major dipende dal trattamento ferrochelante intensivo per rimuovere l'accumulo di ferro tessutale, in aggiunta all'uso di farmaci convenzionali per sostenere la funzionalità cardiaca, quali:

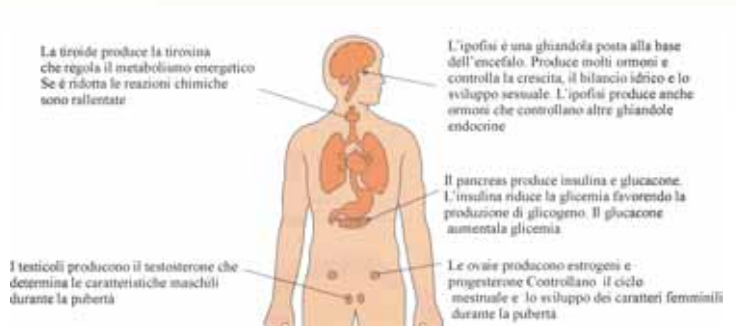
- a) farmaci che migliorano la funzione di pompa del cuore. Essi derivano principalmente da un gruppo di farmaci noti come inibitori degli enzimi di conversione dell'angiotensinogeno o ACE inibitori.
- b) diuretici che riducono gli edemi nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio
- c) farmaci che correggono l'irregolarità del ritmo cardiaco (antiaritmici).
- d) altre malattie, come le complicanze endocrine con ipotiroidismo e ipoparatiroidismo o la carenza di vitamina C, possono anche contribuire all'insorgenza della cardiopatia. Tuttavia, questa condizione può regredire trattando la patologia di base, cioè le alterazioni endocrine o l'ipovitaminosi C.

Complicazioni endocrine

Il sistema endocrino è costituito da numerose ghiandole come **ipofisi, tiroide, paratiroidi, ghiandole surrenali e cellule beta pancreatiche, i testicoli nei maschi e le ovaie nelle femmine.**

Queste ghiandole sono responsabili della produzione e secrezione di ormoni:

Esse sono anche inoltre sensibili agli effetti tossici di ferro depositato nelle loro cellule, che interferisce con la sintesi degli ormoni. Le complicanze del sistema endocrino rappresentano quindi un problema comune nei pazienti con talassemia, anche in coloro che hanno cominciato precocemente una terapia ferrochelante adeguata.



I disordini endocrini comprendono ritardato accrescimento e sviluppo puberale, diabete, ipotiroidismo, ipoparatiroidismo e, negli adulti, disfunzioni sessuali.

Accrescimento

Circa il 30-50% dei pazienti con talassemia major presenta un ritardo di crescita che può essere dovuto a diversi fattori.

L'anemia cronica, l'ipersplenismo, il sovraccarico di ferro, la tossicità alla desferrioxamina, l'ipotiroidismo, il ritardo puberale, l'ipogonadismo e l'epatopatia cronica interferiscono tutti negativamente sullo sviluppo, così come la carenza dell'ormone della crescita o la resistenza periferica alla sua azione, la predisposizione genetica, la scarsa nutrizione e lo stress emotivo.

Nei paesi in cui i pazienti non ricevono trattamento trasfusionale adeguato, l'anemia cronica e la scarsa nutrizione sono le cause principali del ritardo di crescita, mentre nei paesi dove i pazienti sono ben trasfusi ma non ricevono trattamento ferrochelante adeguato, il sovraccarico di ferro rimane la causa principale del ritardo di crescita. Tuttavia, nei pazienti ben trasfusi e ben chelati, la somministrazione di dosi elevate di desferrioxamina può causare tossicità a livello osseo, con conseguente ritardo di crescita.

Il trattamento efficace dei disordini dello sviluppo dipende dalla valutazione esatta della loro causa. La diagnosi si basa sulla attenta e regolare valutazione clinica e sui test di laboratorio eseguiti dall'infanzia

Ghiandole endocrine	Ormoni prodotti	Meccanismo d'azione degli ormoni
Tiroide	Tiroxina	Controllo della crescita e del metabolismo
Paratiroide	Paratormone	Controllo della calcemia
Isole di langerhans	Insulina	Controllo della glicemia
Isole di langerhans	Glucagone	Controllo della glicemia
Surrene	Aldosterone	Controllo della sodiemia
Surrene	Adrenalina	Risposta agli stati di stress
Testicoli	Testosterone	Caratteristiche sessuali secondarie nei maschi
Ovaie	Estrogeni	Caratteristiche sessuali secondarie nelle femmine
Ovaie	Progesterone	Predisporre l'utero alla gravidanza
Ipofisi	Tropine	Controllo a distanza su altre ghiandole, es gonadi e tiroide
Ipofisi	Prolattina	Produzione di latte nella ghiandola mammaria
Ipofisi	Ormone della crescita	Controllo della crescita

5d

Incidenza (%) di complicanze endocrine nella talassemia major



Da De Sanctis e coll 1995
Studio multicentrico sulle complicanze endocrine nella talassemia major.
(Clin Endocrinol 42:581-86)

all'adolescenza. La valutazione della secrezione dell'ormone della crescita e della sua attività ha dato risultati contraddittori, che hanno indotto i medici a limitare l'uso terapeutico dell'ormone della crescita soltanto a quei pazienti che risultavano avere una carenza dell'ormone della crescita e mostravano una risposta soddisfacente al trattamento ormonale sostitutivo.

Uomini	Comparso di peluria al volto Modificazioni del timbro della voce Allargamento delle spalle Aumento delle masse muscolari Comparso di peli agli arti e possibilmente al tronco Comparso di peli pubici
Femmine	Sviluppo del seno Distribuzione tipica del pannicolo adiposo Modificazione delle proporzioni corporee Comparso di peli alle ascelle Allargamento dei fianchi Comparso di peli pubici

Ritardo puberale ed ipogonadismo

All'inizio della pubertà, l'ipotalamo – la parte del cervello più vicina all'ipofisi – inizia a secernere un ormone denominato ormone rilasciante gonadotropine (GnRH), che stimola la ghiandola ipofisaria a produrre e secernere le gonadotropine: un ormone che stimola il follicolo (FSH) e un ormone luteinizzante (LH). Questi sono gli ormoni che agiscono sulle ghiandole sessuali – i testicoli nei maschi e le ovaie nelle femmine – in modo che si sviluppino e comincino a produrre e a secernere gli ormoni sessuali – il testosterone nei maschi e l'estradiolo e il progesterone nelle femmine. Gli ormoni sessuali circolanti, controllano lo sviluppo degli organi sessuali maschili e femminili e la capacità riproduttiva. La ghiandola pituitaria, dove sono prodotti FSH e LH, è particolarmente sensibile agli effetti nocivi del ferro libero, che riduce la capacità di sintesi di quegli ormoni.

Il ritardo puberale e l'ipogonadismo rappresentano le più comuni complicanze endocrine indotte dal ferro e sono riportate in quasi tutti gli studi effettuati in differenti paesi. Il ritardo puberale è definito come l'assenza completa di sviluppo sessuale:

- ingrandimento del seno nelle femmine dall'età di 13 anni ed aumento del volume testicolare nei maschi dall'età di 14 anni. Se non vi è alcun segno puberale all'età di 16 anni, viene diagnosticata la condizione di ipogonadismo.
- nei maschi, i testicoli ed il pene rimangono piccoli di volume e di dimensioni, mentre nelle femmine, non si sviluppano i seni e l'inizio del ciclo mestruale (menarca) non si verifica (amenorrea primaria). Questa condizione causa spesso un notevole stress psicologico.

Il trattamento efficace del ritardo puberale dipende dalla valutazione esatta della causa. L'accumulo di ferro può interferire con qualsiasi fase dello sviluppo sessuale descritto precedentemente, interessando ogni persona in modo diverso e pertanto ogni caso richiede una diagnosi accurata. Il costante trattamento ferrochelante svolge un ruolo vitale nella prevenzione di tali complicanze mentre il trattamento con steroidi sessuali (testosterone nei maschi e con estrogeni nelle femmine ragazze), è indicato per promuovere la crescita e lo sviluppo delle caratteristiche sessuali. Il sistema endocrino rimane vulnerabile agli effetti del

sovraccarico di ferro anche dopo la pubertà, poiché l'accumulo di ferro può avvenire anche più tardivamente danneggiando le ghiandole sessuali o l'ipofisi. In questi casi, nella femmina, il ciclo mestruale può arrestarsi (amenorrea secondaria), mentre nei maschi può verificarsi impotenza, diminuita produzione di spermatozoi e sterilità.

Ipotiroidismo

La ghiandola tiroide è posizionata nella regione del collo e riveste un ruolo importante nell'assicurare uno sviluppo normale del cervello durante i primi anni di vita e anche successivamente durante le diverse fasi della crescita in generale.

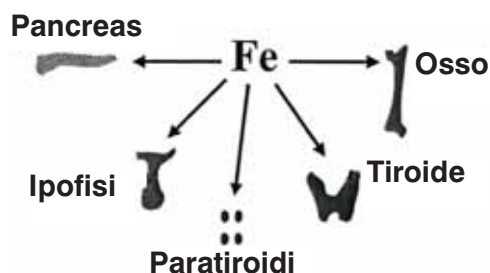
La tiroxina, ormone prodotto e liberato dalla ghiandola tiroide, agisce sul metabolismo generale e sulla produzione di energia. Tuttavia, quando vi è accumulo di ferro nella tiroide la capacità di produrre questo ormone è ridotta, con conseguente ipotiroidismo primario.

I pazienti affetti da ipotiroidismo primario hanno spiccata sensazione di freddo presentano sonnolenza, ritardo mentale e riduzione dell'attività fisica con incremento ponderale. Il grave danno alla tiroide causato dall'accumulo di ferro può anche compromettere la funzione cardiaca. Tuttavia, i segni clinici non sono sempre evidenti e quindi talvolta viene diagnosticato attraverso le indagini di laboratorio (TSH, T3 e T4), che devono essere effettuati annualmente dopo l'età di 10 anni. Quando le prove di laboratorio confermano la presenza di ipotiroidismo (TSH elevato con normale o diminuito FT4 libero), deve essere prescritta la tiroxina come terapia ormonale sostitutiva sia che il paziente presenti o meno i sintomi clinici.

Ipoparatiroidismo

Le paratiroidali sono quattro e sono localizzate vicino alla tiroide. La funzione principale di queste ghiandole è quella di controllare il livello del calcio corporeo attraverso la produzione e l'attività del paratormone. Il sovraccarico di ferro e/o l'anemia alterano la funzione delle paratiroidi, con conseguente ipoparatiroidismo. Ne deriva riduzione della calcemia, (ipocalcemia) e innalzamento del fosforo (altro elemento chimico essenziale).

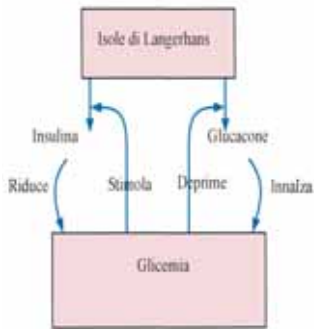
I livelli di calcio e di fosforo sono correlati con numerose funzioni cliniche. I bassi livelli della calcemia possono causare alterata sensibilità e formicolio alle braccia e alle gambe, crampi e spasmi muscolari. La comparsa di spasmi generalizzati e di disfunzione cardiaca si



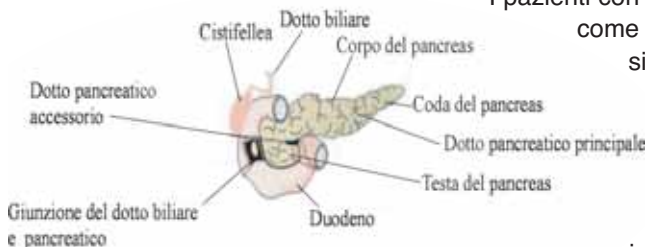
manifestano tardivamente. La valutazione degli esami di laboratorio con la determinazione dei livelli sierici del calcio, del fosforo e del paratormone possono permettere di giungere alla diagnosi. Il trattamento con calcio e vitamina D corregge l'alterazione metabolica. Nel caso raro di spasmi gravi con tetania e ipocalcaemia significativa, il calcio deve essere somministrato per via endovenosa.

Diabete mellito

Una complicanza comune dovuta a sovraccarico cronico di ferro, epatopatia cronica, infezioni virali e fattori genetici è l'alterazione del metabolismo glucidico fino allo sviluppo di diabete conclamato. Si definisce diabete mellito la presenza di iperglicemia (glicemia a digiuno >126 mg/dl o una glicemia occasionale >200 mg/dl), mentre l'intolleranza glucidica è definita come l'incapacità delle cellule beta pancreatiche di secernere quantità adeguata di insulina in risposta alla somministrazione orale di glucosio. Quasi la metà di tutti i pazienti con talassemia major presenta intolleranza al glucosio, mentre il 10-30% sviluppa diabete mellito nel corso della vita. Una storia familiare di diabete, specialmente fra i parenti di primo-grado – solitamente la madre o il padre – rappresenta un fattore di rischio aumentato di sviluppare diabete.



Il diabete insorge quando il metabolismo glucidico è alterato e il glucosio non può entrare nelle cellule che hanno bisogno di energia per funzionare. L'organo responsabile del metabolismo del glucosio è il pancreas, che si trova vicino allo stomaco e che, attraverso le cellule beta, produce insulina che è l'ormone regolatore del metabolismo glucidico. Il ferro può danneggiare queste speciali cellule beta cosicché la capacità di utilizzare lo zucchero da parte delle cellule è ridotta e i suoi livelli aumentano nel sangue.



I pazienti con una forma di diabete più lieve – definita come intolleranza al glucosio – non presentano sintomi clinici e la loro condizione può essere diagnosticata soltanto attraverso i test di laboratorio.

Studi effettuati hanno dimostrato che i pazienti con talassemia presentano intolleranza glucidica prima di sviluppare il diabete; in questa fase la produzione di insulina è aumentata in risposta alla funzione alterata.

Questa fase, definita insulinoresistenza, richiede un attento monitoraggio, il paziente deve seguire una dieta adeguata e perdere peso se necessario, ed effettuare una ferrochelazione più intensa.

L'intolleranza glucidica e il diabete mellito, sono diagnosticati attraverso

la valutazione dei livelli di glicemia determinati ad intervalli regolari prima e dopo i pasti.

Per esempio, un livello di glicemia di circa 126mg/dl (7mmol/l) al mattino a digiuno è indice diagnostico di diabete. Un livello di glicemia intorno a 200mg/dl (11mmol/l) due ore dopo la somministrazione di glucosio consente di porre diagnosi di diabete. Una glicemia compresa fra 140-200 mg/dl (8-11mmol) misurata due ore dopo il test per la valutazione della tolleranza glucidica (OGTT) (dopo la somministrazione orale di 75g di glucosio) è indice di alterata tolleranza al glucosio. Il test di tolleranza al glucosio deve essere effettuato una volta all'anno in tutti i pazienti oltre l'età di 10 anni.

Il diabete mellito, la forma più grave della malattia è dovuto ad una marcata riduzione di insulina ed i pazienti necessitano di iniezioni sottocutanee quotidiane di insulina per normalizzare i livelli glicemici. Il diabete è una condizione curabile anche se il relativo trattamento implica un ulteriore disagio per il paziente.

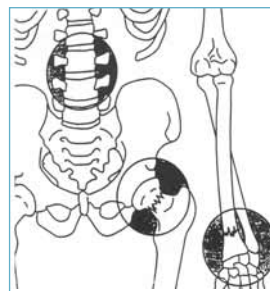
Il supporto psicologico da parte del medico, della famiglia e degli amici è essenziale. I pazienti diabetici devono controllare i livelli glicemici a casa tre o quattro volte al giorno, usando il glucometer. I risultati di questo controllo domiciliare aiutano il medico a regolare la dose dell'insulina da somministrare secondo i bisogni del paziente. Sono necessari altri test di laboratorio e controlli clinici per valutare eventuali complicanze del diabete a carico degli organi più comunemente danneggiati dal diabete come la funzione renale e la valutazione del fondo dell'occhio. I pazienti con talassemia devono essere incoraggiati ad effettuare un costante trattamento ferrochelante per ridurre considerevolmente il rischio di sviluppare diabete.

Osteoporosi

Le ossa sottili e fragili sono comuni nei pazienti con talassemia, in conseguenza di numerosi fattori: anemia, iperattività midollare, scarsa assunzione di calcio attraverso la dieta, scarsa nutrizione, pubertà ritardata o ipogonadismo ed altri problemi endocrini associati, come pure accumulo di ferro nelle ossa e fattori genetici che possono contribuire allo sviluppo di osteoporosi (vedi 5e). I pazienti con osteoporosi svolgono spesso ridotta attività fisica presentano alterazioni ossee e possono andare incontro a fratture spontanee. L'osteoporosi viene diagnosticata generalmente misurando la densità minerale ossea nella zona della spina iliaca e dell'anca, usando la DEXA e, se indicato, anche attraverso altre indagini del laboratorio.

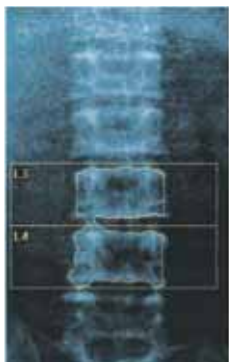
L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce osteopenia la densità ossea ridotta di uno score da -1 a -2.5 al di sotto della norma, e

5e Sedi tipiche di fratture osteoporotiche

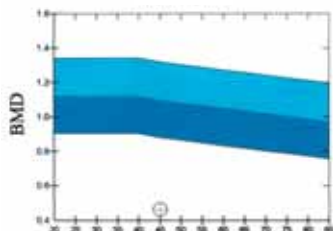


5f

Esempio di risultati DEXA in un paziente con osteoporosi (z score - 5.9)



Totale



Età

Curve di riferimento e score in un uomo bianco Fonte: Hologic.

Risultati DEXA

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
L3	13.78	5.93	0.430	-6.1	39	-5.9	40
L4	14.83	7.30	0.492	-5.9	43	-5.7	44
Total	28.61	13.23	0.463	-6.0	41	-5.8	42

BMD totale c.v. 1.0%

Classificazione OMS: osteoporosi

Alto rischio di fratture

osteoporosi la massa ossea inferiore -2.5 (vedi 5f).

Il trattamento dell'osteoporosi si basa soprattutto sulla prevenzione, con trasfusioni di sangue regolari, ferrochelazione adeguata e costante, trattamento delle endocrinopatie con terapia ormonale sostitutiva e attività fisica.

Ai pazienti che presentano già osteopenia, per impedire lo sviluppo di osteoporosi, si raccomanda di non fumare, di seguire una dieta ricca in calcio, di assumere regolarmente vitamina D supplementare, e di praticare attività fisica. I pazienti con ipogonadismo devono effettuare la terapia ormonale sostitutiva per prevenire lo sviluppo di osteoporosi. L'osteoporosi viene curata con la somministrazione di bifosfonati (Pamidronato, Aledronato) che può fornire un certo beneficio.

Fertilità e gravidanza

Le donne con talassemia possono portare a termine una gravidanza. Tuttavia, la decisione di concepire un bambino, dovrebbe essere considerata con attenzione dalla coppia insieme al medico specialista in talassemia.

Donne che esprimono il desiderio di avere una gravidanza, devono sottoporsi ad una completa valutazione del loro stato clinico e psicologico. Se hanno cicli mestruali regolari possono avere una gravidanza spontanea mentre quelle che presentano amenorrea primaria o secondaria hanno bisogno di specifico trattamento ormonale per stimolare

la produzione ovarica e indurre l'ovulazione. I pazienti maschi che hanno spesso azoospermia rispondono al trattamento con una combinazione di ormoni somministrati per un anno.

Quando una paziente è in gravidanza, dovrebbero essere adottate una serie di misure:

1. L'uso di DFO o qualsiasi altro ferrochelante deve essere sospeso non appena viene confermata la diagnosi di gravidanza poiché non è chiaro l'effetto di questi farmaci sull'embrione. Infatti, in studi sugli animali, è stato riscontrato il rischio di grave danno per l'embrione. Se una paziente gravida presenta marcato sovraccarico di ferro o sviluppa gravi problemi cardiaci, può essere valutata la somministrazione di DFO a dosaggi ridotti (20-30mg/kg/die) nelle fasi avanzate di gravidanza solo su precisa indicazione del medico. Ogni variazione della dose e delle modalità di somministrazione devono essere concordate con il medico.

2. Le donne gravide devono essere trasfuse più frequentemente con piccoli volumi di sangue per mantenere livelli di Hb soddisfacenti (10-15g/dl).
3. La funzionalità cardiaca deve essere controllata molto scrupolosamente. Numerosi studi hanno dimostrato che le donne che all'inizio della gravidanza presentano livelli di ferritina ridotti hanno una funzione cardiaca migliore rispetto a quelle con livelli di ferritina elevati.
4. La paziente deve essere controllata per prevenire l'insorgenza di diabete gestazionale o di altre endocrinopatie.



Molti pazienti con talassemia che hanno ricevuto un trattamento specifico per problemi di fertilità, negli ultimi anni hanno avuto bambini in buona salute. Nelle coppie dove entrambi i partner (coniugi) sono affetti da talassemia major e desiderano avere un bambino sano, può essere effettuata la fecondazione eterologa con sperma o ovociti di donatori sani; la fertilizzazione, avviene in laboratorio e l'ovulo fertilizzato viene introdotto nell'utero della donna.

Il controllo clinico e il trattamento delle pazienti durante la gravidanza richiede la consulenza di una equipe multidisciplinare che comprende medici di diverse specialità, quali l'ematologo, il pediatra, il cardiologo, l'endocrinologo, il ginecologo e altri.

In conclusione i pazienti con talassemia major o intermedia hanno una regolare vita affettiva e riproduttiva. A Cipro, per esempio, 62 donne con talassemia (50 major e 12 intermedia) dell'età media di 25 anni, hanno condotto a termine 90 gravidanze:

- 14 di queste sono avvenute con tecniche di riproduzione assistita, induzione dell'ovulazione, fertilizzazione in vitro (IVF) ed inseminazione eterologa.
- 87 nascite di bambini sani di cui 69 nati a termine di gravidanza, 12 nati pretermine (4 gravidanze gemellari e 1 tripla).

Vi sono stati 7 aborti spontanei e 2 nati morti. Non è stata riportata nessuna complicanza grave e in 9 pazienti sono state osservate complicanze transitorie a carico del cuore.



Capitolo 6

Infezioni nella talassemia

I pazienti con talassemia major hanno un maggior rischio di infezioni a causa di:

- Anemia
- Splenectomia
- Sovraccarico di ferro
- Emotrasfusioni
- Utilizzo della desferrioxamina

Anemia

L'anemia predispone a vari tipi di infezioni come la polmonite, nei pazienti che ricevono emotrasfusioni insufficienti o non ne ricevono affatto mentre questo aspetto raramente costituisce un problema nei paesi occidentali dove vi è disponibilità di sangue.

Splenectomia

I pazienti che non hanno iniziato la terapia emotrasfusionale precocemente o a cui è stata asportata la milza, presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare infezioni gravi causate da batteri quali *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*. Altri batteri, virus e parassiti possono anche essere responsabili di infezioni gravi nei pazienti cui è stata asportata la milza. Ciò è dovuto al fatto che, come riportato in precedenza, la milza svolge un ruolo di protezione contro le infezioni.

Sovraccarico di ferro

I pazienti che sono ben trasfusi, ma chelati in modo inadeguato, sia per difficoltà nella disponibilità dei ferrochelanti, sia per una scarsa aderenza al trattamento (compliance), hanno anche un aumentato rischio di sviluppare infezioni gravi. Infatti, i microrganismi si moltiplicano utilizzando il ferro: se aumentano i livelli di ferro nell'organismo alcuni agenti infettivi possono crescere e replicarsi più rapidamente, causando infezioni molto gravi. L'infezione meglio documentata è causata da un batterio – *Yersinia enterocolitica* – che, a differenza di altri batteri, non possiede un meccanismo proprio per raccogliere e utilizzare il ferro dal

proprio ambiente. Negli individui sani questi batteri sono innocui e di scarso o nullo interesse clinico. Invece, nella talassemia major, dove c'è un eccesso di ferro sia libero che legato alle molecole di desferrioxamina, la *Yersinia* cresce e si moltiplica rapidamente, causando infezioni gravi e pericolose per la vita.

Nonostante la maggior parte degli studi riguardi il ruolo del ferro nelle infezioni batteriche, ci sono anche studi rilevanti sul ruolo del ferro nelle infezioni virali (come epatiti e AIDS), nei quali viene documentato come il ferro possa influire sulla progressione di queste infezioni e sulla risposta al trattamento antivirale. I risultati di questi studi indicano che nella talassemia major il sovraccarico marziale potrebbe essere correlato ad una prognosi peggiore per l'epatite cronica da virus B e C e ad una più scarsa risposta al trattamento dell'epatite cronica virale. L'efficacia della terapia ferrochelante quindi sembra giocare un importante ruolo sulla prognosi dell'epatite virale cronica.

È stato inoltre dimostrato che l'infezione da HIV nei pazienti con talassemia major diventa più grave quando il dosaggio del ferrochelante è <40 mg/kg di desferrioxamina, o quando i livelli di ferritina sierica sono >2000 µg/l.

In sintesi, il ferro ha un ruolo importante sulla prognosi delle infezioni nella talassemia major poiché esso può:

- (I) favorire la crescita di patogeni
- (II) fungere da nutriente per gli enzimi necessari per la replicazione dei microrganismi
- (III) ridurre importanti fattori chimici chiamati antiossidanti che proteggono le cellule dell'organismo dall'infiammazione
- (IV) danneggiare alcuni tipi di cellule necessarie nella difesa dell'organismo dalle infezioni.

Infezioni associate alle trasfusioni

Il sangue è stato a lungo riconosciuto come una delle principali fonti di agenti infettivi, che possono essere trasmessi ai pazienti attraverso la trasfusione. Quindi, anche se il sangue può salvare la vita, può anche provocare una serie di reazioni indesiderate, comprese infezioni gravi e pericolose per la vita.



Molti tipi di microrganismi possono sopravvivere per lunghi periodi di tempo nel sangue, infettando i pazienti quando il sangue viene trasfuso. Fra questi i virus dell'epatite B e C, HIV-1 e 2 sono patogeni clinicamente significativi che possono causare gravi infezioni croniche. In Europa e Nord America il miglioramento dei servizi emotrasfusionali, i programmi di vaccinazione, lo screening dei donatori di sangue e l'alta qualità dei servizi di sanità pubblica in generale, hanno ridotto quasi a zero la trasmissione di infezioni da HBV, HCV e HIV mentre in molti paesi in via di sviluppo le infezioni trasmesse con le trasfusioni si verificano ancora. Le cause vanno ricercate nella scarsa qualità dei servizi emotrasfusionali, nei servizi di assistenza sanitaria poco organizzati, nelle risorse limitate e nelle divergenze delle scelte rispetto ad altre priorità sanitarie. Ne consegue che, in molti paesi in via di sviluppo, i pazienti con talassemia major, vengono ancora infettati attraverso le emotrasfusioni. Le infezioni da virus dell'epatite B e/o C sono di particolare rilevanza clinica, dal momento che possono aggravare notevolmente le alterazioni epatiche causate dal ferro, dovute sia alla talassemia stessa sia ad un inadeguato trattamento ferrochelante. La malattia epatica è una causa frequente di morbidità e di morte nei paesi industrializzati, soprattutto tra i pazienti più anziani con talassemia, mentre è causa di morte a tutte le età nei paesi in via di sviluppo.

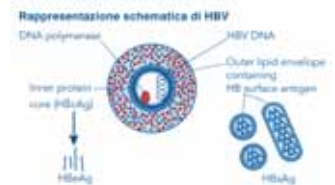
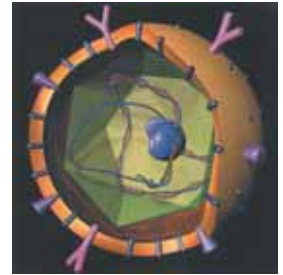
Infezione da virus Epatite B (HBV)

L'epatite cronica da HBV rimane un problema importante di salute pubblica in molti paesi in via di sviluppo, nonostante siano disponibili da qualche tempo vaccini sicuri ed efficaci e test di alta qualità per lo screening dei donatori di sangue.

Trasmissione

L'epatite da virus B (HBV) è trasmessa, oltre alle emotrasfusioni, attraverso altre vie come i contatti sessuali, la trasmissione madre-figlio durante la gravidanza, al momento del parto o durante l'allattamento. I pazienti con talassemia major vengono più frequentemente infettati da HBV durante un'emotrasfusione. La trasmissione di HBV viene prevenuta creando appositi programmi per:

- (i) la selezione e i test specifici sui donatori di sangue
- (II) la vaccinazione anti-HBV
- (III) la prevenzione della trasmissione "verticale" dalla madre infetta al neonato.

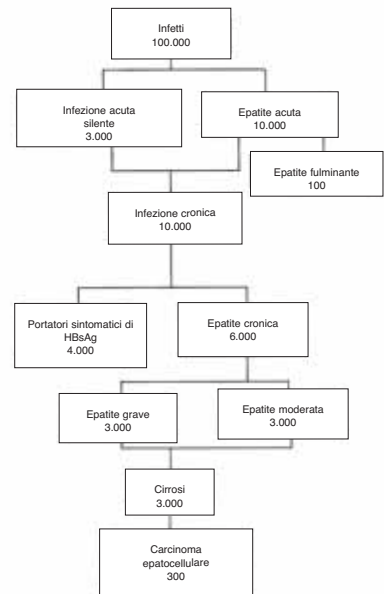


Storia naturale dell'infezione da virus epatite B (HBV)

Circa il 5-10% dei pazienti HBV positivi, rimangono infetti per tutta la vita, o diventano portatori cronici, con un aumentato rischio di sviluppare nel tempo una grave patologia epatica. Nel caso dei bambini, il 90% di quelli nati da madri infette sono a lungo portatori del virus dell'epatite B se non vengono intraprese idonee misure preventive. Circa il 25-30% dei portatori cronici HBV sviluppa una malattia epatica progressiva. La percentuale di pazienti con talassemia major affetti da epatite B, quindi a maggior rischio di sviluppare una malattia epatica grave, varia da paese a paese in relazione all'adozione di misure preventive come la vaccinazione anti-HBV, alla selezione e allo screening dei donatori e, soprattutto, all'incidenza in loco dell'infezione HBV.

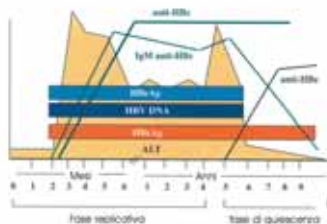
Secondo i dati della letteratura, dal 2 al 35% circa dei pazienti con talassemia major di tutto il mondo, sono portatori di HBV e dal 20 al 90% circa hanno presentato segni di infezione HBV alle indagi-

Storia Naturale dell'epatite da virus B



6a

Profilo sierologico dell'infezione cronica HBV



ni di laboratorio in qualche periodo della loro vita (infezione pregressa). Nei paesi occidentali, la maggior parte dei pazienti portatori di HBV sono anziani, infettati prima dell'entrata in vigore delle pratiche di vaccinazione e dell'introduzione dei test virologici specifici sui donatori di sangue. Nei paesi in via di sviluppo, tuttavia, pazienti di tutte le età continuano ad essere infettati dal virus HBV.

Appena viene confermata la diagnosi di talassemia major e prima di iniziare le emotrasfusioni, ad ogni paziente deve essere determinato lo *status* verso l'infezione HBV per sapere se è un portatore cronico o se, in passato, ha contratto l'infezione da HBV. Se risulta sieronegativo, deve essere sottoposto a vaccinazione anti-HBV, indipendentemente dall'età. Tutti i pazienti con talassemia major vengono testati annualmente per HBV. Questi test includono la ricerca dell'antigene di superficie (HBsAg), degli anticorpi (HBsAb), dell'antigene e (HBeAg), degli anticorpi anti-HBe e degli anticorpi contro il core (HBcAb). È necessario controllare con maggiore frequenza i portatori cronici di HBV (**vedi 6a**) in modo da valutare l'opportunità di avviare il trattamento antivirale. Il sovraccarico di ferro nei pazienti con talassemia major con epatite cronica da HBV è un fattore aggiuntivo che contribuisce, in maniera significativa, ad aggravare il danno epatico, quindi è molto importante effettuare la ferrochelazione con assiduità.

Trattamento dell'infezione cronica da HBV

Il trattamento dell'epatite cronica da HBV, che è migliorato significativamente negli ultimi anni, mira a ridurre e sopprimere l'infezione e a prevenirne le complicanze. L'alfa interferone, un agente capace di modulare il sistema immunitario, induce remissione nel 25-40% dei pazienti con epatite cronica attiva. L'alfa interferone pegylato ha sostituito l'alfa interferone ricombinante 2-b utilizzato in precedenza. La lamivudina (epivir™ - HBV, 3TC) un antivirale recente, utilizzato in monoterapia o in combinazione con l'alfa interferone pegylato, ha notevolmente migliorato il trattamento dell'infezione cronica da HBV, nonostante il rischio consistente di sviluppare resistenze in una discreta percentuale di pazienti (14-32% nel primo anno e 67% dopo 4 anni di trattamento). Altri farmaci antivirali utilizzati sono l'adefovir dipivoxil, da assumere per via orale, che ha mostrato un'efficacia pari a quella della lamivudina, senza il rischio di sviluppare resistenze, l'entecavir e la telbivudina.

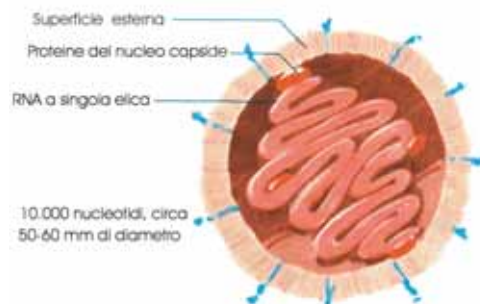
La decisione di iniziare il trattamento, la scelta del farmaco o dell'associazione di più farmaci deve essere presa dal medico curante

con il paziente e in stretta collaborazione con l'epatologo. Nel complesso, se le risorse e la disponibilità lo consentono, l'uso di questi farmaci secondo le linee guida approvate a livello internazionale, ha permesso di migliorare il trattamento delle epatiti croniche da virus B e di ridurre significativamente il rischio di sviluppare una grave malattia epatica, come la cirrosi (compensata e scompensata) ed il carcinoma epatocellulare (HCC).

HCV virus

Infezione da virus Epatite C (HCV)

L'infezione da virus Epatite C determina un'epatite cronica in più dell'80% dei soggetti infetti. Diversamente dall'infezione da HBV, tuttavia, l'infezione da HCV viene quasi esclusivamente trasmessa attraverso le trasfusioni di sangue. Non vi è ancora un vaccino anti-HCV sicuro ed efficace, ma vi sono indagini di laboratorio che possono rilevare accuratamente il virus nel sangue. Pertanto, il solo modo efficace per prevenire la trasmissione dell'infezione HCV è attraverso l'accurata selezione dei donatori di sangue. Al contrario di altri virus, HCV ha un lungo periodo di incubazione e può essere presente per diverso tempo nel sangue del donatore in una forma che non viene rilevata dai più comuni test utilizzati (determinazione anticorpale) nella maggior parte dei centri trasfusionali. Il sangue che viene trasfuso durante questo periodo infetterà il paziente. Sono stati fatti notevoli sforzi per ridurre questo periodo infettivo (definito "periodo finestra" o "periodo immunosilente"), in modo da portare al minimo, per quanto possibile, il rischio di trasmissione HCV attraverso il sangue.



HCV - test diagnostici

Metodo	screening	es.conferma	Valutazione della risposta al trattamento	Previsione della risposta e della durata del trattamento
ALT Determ.	x		x	
immunoenz.	x			
Anticorpi Determ.		x		
immunorec.				
HCV-RNA qualitativo		x	x	
HCV-RNA quantitativo			x	x
Genotipo				x

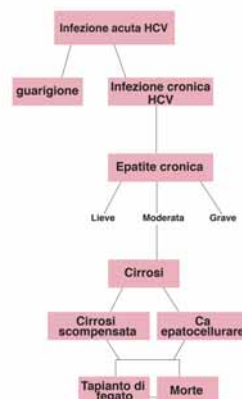
Storia naturale dell'infezione HCV (vedi 6b)

Circa il 20% dei portatori cronici di HCV sviluppa una malattia epatica moderata (fibrosi); il 20% di questi potranno avere patologie epatiche più gravi come la cirrosi e il carcinoma epatocellulare. La cirrosi si sviluppa entro 10 anni in circa il 10-20% dei pazienti con epatite cronica da virus C (CHC). L'epatite C è la più frequente causa di trapianto di fegato.

Ci sono sei principali tipi (genotipi) di HCV (vedi 6c), ognuno con differente distribuzione geografica e rilevanza clinica. Tra il 10 e

6b

Storia naturale dell'infezione HCV



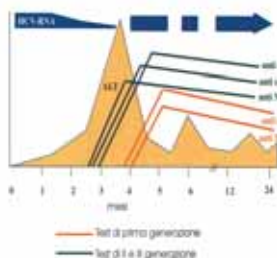
6c

Distribuzione geografica dei genotipi HCV (ZEPFL 2001)

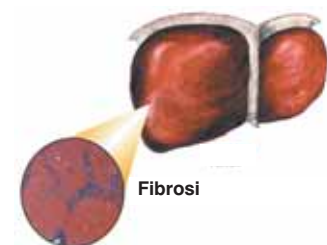


Decorso sierologico dell'infezione HCV con evoluzione verso la cronicità

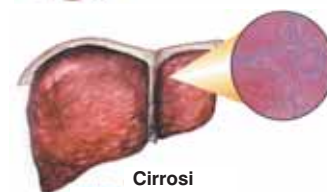
6d



Fegato sano



Fibrosi



Cirrosi

l'80% dei pazienti con talassemia major nel mondo è infettato dal virus e l'infezione da HCV è una delle principali cause di malattia epatica grave in questi pazienti. Come per l'epatite B, il sovraccarico di ferro in pazienti non chelati o chelati in modo insufficiente rappresenta un fattore aggiuntivo che può aggravare il danno epatico. È quindi importante che tutti i pazienti con talassemia major HCV positivi ricevano un adeguato trattamento ferrochelante e siano sottoposti a test diagnostici specifici per l'epatite C annualmente (vedi 6d). La coesistenza di infezione HCV e HBV, condizione frequente nei pazienti con talassemia major, dal momento che entrambi i virus vengono trasmessi facilmente attraverso le trasfusioni di sangue, può contribuire in maniera significativa ad una progressione molto più rapida verso una malattia epatica grave.

Trattamento dell'epatite virale cronica da HCV (CHC)

Inizialmente, il trattamento dell'infezione da HCV prevedeva la monoterapia con alfa interferone ricombinante, nonostante le basse percentuali di risposta duratura (10-25%). Il trattamento della CHC è tuttavia notevolmente migliorato negli ultimi anni. Attualmente il trattamento raccomandato include l'utilizzo dell'alfa interferone pegylato in associazione con la ribavirina, un farmaco con proprietà antivirale somministrato per via orale. Tuttavia, la terapia con ribavirina è associata ad emolisi cioè alla rottura dei globuli rossi. Ciò è dovuto al fatto che essa provoca una notevole riduzione di un importante componente di globuli rossi, ATP (Adenosin-trifosfato), indispensabile per la loro sopravvivenza. I pazienti con talassemia major che utilizzano la ribavirina possono presentare una emolisi più marcata e possono avere bisogno di emotrasfusioni più frequenti (circa il 30% in più), con conseguente intensificazione della terapia chelante per rimuovere il ferro accumulato. La scelta e la durata del trattamento dipendono dal tipo (genotipo) del virus dell'epatite C identificato, considerando che il tipo 1 è il più difficile da curare.

Il trattamento deve essere concordato con il medico curante, il paziente e l'epatologo. I nuovi regimi terapeutici hanno aumentato le percentuali di successo consentendo una risposta >60% per i genotipi diversi dal tipo 1, e fino al 48% per il tipo 1, rispetto al 10-25% di risposta al trattamento ottenuta con l'interferone alfa ricombinante in monoterapia.

Il trattamento antivirale per entrambe le infezioni da HBV e HCV è molto costoso e la disponibilità dei farmaci in molti paesi in via di sviluppo è purtroppo limitata. Alcune precauzioni generali riguardanti la trasmissione di HCV e HBV sono quelle di evitare la condivisione di

spazzolini da denti, rasoi e altri oggetti appuntiti di uso personale. Nonostante HBV sia molto più contagioso (cioè si trasmette molto più facilmente) dell'epatite C, la vaccinazione ha eliminato quasi completamente il rischio di infezione.

Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV)

HIV è un microorganismo infettivo (vedi 6e) che causa l' AIDS – Sindrome dell'Immuno Deficienza Acquisita.

Appartiene ad una famiglia di virus definiti "retrovirus", che hanno particolari caratteristiche biologiche quali il controllo della moltiplicazione delle cellule che infettano nonché il loro comportamento. I globuli bianchi chiamati linfociti (CD4) sono le più importanti cellule dell'organismo capaci di legarsi con questo virus (vedi 6f). Il virus entra in queste cellule attraverso un meccanismo che gli consente di diventare parte del DNA della cellula, stabilendosi definitivamente nell'organismo dell'individuo infetto, moltiplicandosi nei linfociti e danneggiando le cellule (vedi 6f). I linfociti svolgono un ruolo importante nell'ambito del sistema immunitario, ma una volta invasi da un retrovirus, perdono la loro capacità di proteggere l'organismo dalle infezioni. Senza trattamento, la malattia diventa grave in circa 7-11 anni, anche se i sintomi clinici e la gravità possono manifestarsi molto prima e senza un intervallo di tempo predefinito rispetto a quando la malattia diventa grave. Nelle fasi iniziali, un individuo infetto non mostra segni clinici o di laboratorio (asintomatici). Appena compaiono i sintomi e/o gli esami di laboratorio mostrano gravi danni per le cellule infette e una rapida replicazione virale, la malattia si configura in uno stadio più grave e l'individuo viene descritto come portatore di AIDS.

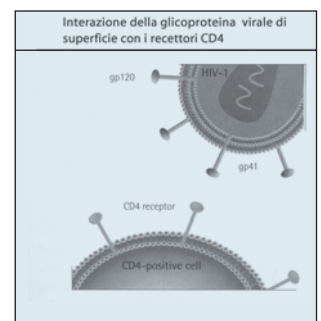
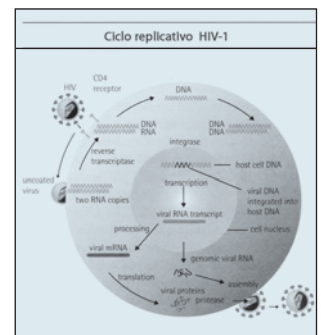
La principale causa di morte nei pazienti con AIDS non trattati è una infezione, che diventa pericolosa per la vita in assenza di un efficace sistema immunitario. Qualsiasi agente patogeno può provocare gravi infezioni fatali nei pazienti AIDS non trattati, compreso lo pneumocystis carinii che rappresenta la causa più frequente di morte. L'infezione HIV si trasmette da un individuo ad un altro attraverso il sangue o il sesso non protetto o da una madre infetta al figlio (modalità di trasmissione verticale).

Come nel caso di HBV e HCV, la prevenzione della trasmissione dell'infezione HIV attraverso il sangue prevede un'attenta indagine diagnostica dei donatori di sangue e la qualità dei servizi

6e



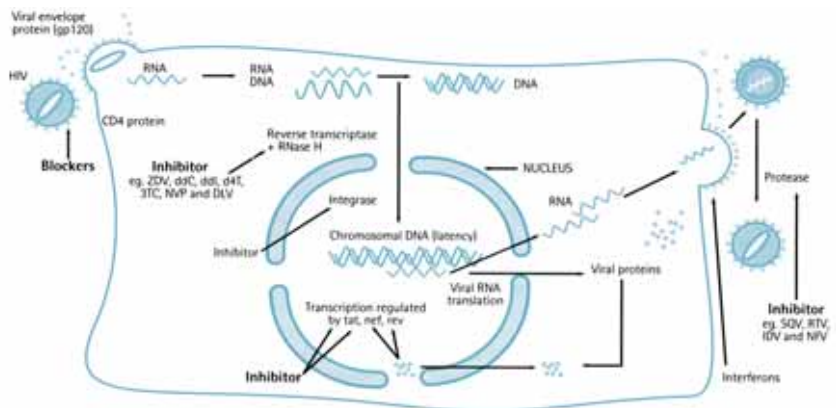
6f



emotrasfusionali. La trasmissione del virus HIV attraverso altre modalità può essere significativamente ridotta evitando di avere più partner e di praticare sesso non protetto. Come nel caso dell'infezione HCV, non vi è ancora un vaccino sicuro ed efficace contro HIV.

Numerosi farmaci definiti antiretrovirali (contro il retrovirus), che interferiscono nelle varie fasi (**vedi 6g**) dell'ingresso e dell'uscita del virus dalla cellula o durante la sua replicazione all'interno delle cellule infettate, sono in uso dal 1996. Utilizzati in combinazione di due, tre o più farmaci, secondo le linee guida internazionali aggiornate da esperti che operano nel settore, questi farmaci hanno letteralmente modificato la storia naturale della malattia. Sia la sopravvivenza che la qualità di vita dei pazienti affetti da HIV sono notevolmente migliorate da quando essi sono disponibili. I farmaci antiretrovirali sono stati anche ampiamente utilizzati con successo per prevenire, in più dell'80% dei casi, la trasmissione verticale del virus, ovvero da una madre infetta al feto e/o al bambino.

Tuttavia, come nel trattamento anti-HCV e HBV, i farmaci utilizzati per il trattamento anti-HIV sono estremamente costosi. La maggior parte dei pazienti con infezione HIV vive nei paesi poveri, dove, nonostante sforzi comuni, tali farmaci hanno una disponibilità limitata e spesso sono



6g

Ciclo vitale di HIV che mostra i siti di interventi farmacologici

eccessivamente costosi. Sebbene i dati pubblicati finora indicano basse incidenze di infezione da HIV tra i pazienti con talassemia major, tali percentuali potrebbero essere notevolmente più elevate quando saranno disponibili i dati provenienti da più paesi.

Numerosi altri microrganismi possono essere trasmessi attraverso il sangue. Sebbene abbiano scarsa rilevanza clinica nei pazienti con

talassemia major o con altre anemie emolitiche, nei soggetti che hanno un sistema immunitario fortemente soppresso, per esempio dopo un trapianto, questi microrganismi sono responsabili di malattie gravi.

Altri virus

Parvovirus B-19

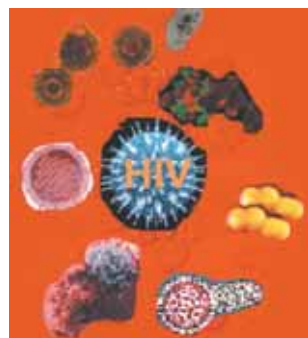
Il Parvovirus B-19 (HPV B-19) è un altro virus che si trasmette attraverso il sangue (nonostante non sia la principale modalità di trasmissione). Il più importante effetto di questo virus nei pazienti con talassemia o altre anemie emolitiche come la drepanocitosi è che esso causa un temporaneo arresto della produzione dei globuli rossi, nota come crisi aplastica transitoria. La fase acuta dell'infezione con HPV B-19 è caratterizzata da un improvviso caduta dell'emoglobina e da una scomparsa dei precursori periferici dei globuli rossi, i reticolociti. Quando l'infezione viene tempestivamente diagnosticata, il paziente può essere trattato con una trasfusione di sangue intero che solitamente contiene sufficienti anticorpi contro il virus. Comunque, i pazienti immunocompromessi, come quelli sottoposti a trapianto di midollo osseo o quelli con HIV, infettati dal virus (HPV B-19) possono sviluppare complicanze cliniche più gravi, a volte croniche.

Citomegalovirus

Il Citomegalovirus (CMV) è un virus responsabile di gravi infezioni nei pazienti immunocompromessi. Questo virus causa gravi infezioni nei pazienti trapiantati ed è spesso fatale se non viene diagnosticato e trattato tempestivamente. La principale caratteristica di questo virus è la sua capacità di penetrare nelle cellule che infetta (principalmente i globuli bianchi) riattivandosi imprevedibilmente e causando gravi infezioni "secondarie" o "ricorrenti". È quindi importante che i pazienti con talassemia major, soprattutto coloro che possono essere candidati o che sono stati sottoposti a trapianto di midollo osseo, ricevano sangue filtrato dal quale siano stati rimossi i globuli bianchi e gli agenti patogeni a loro associati, compreso il CMV.

Malaria e Malattia di Chagas

La Malaria e la Malattia di Chagas post trasfusionale sono conosciute da più di 50 anni. Il Plasmodio e il Tripanosoma cruzi, agenti eziologici rispettivamente della Malaria e della malattia di Chagas, possono sopravvivere per almeno due settimane nei componenti ematici refrigerati e anche nel plasma congelato.



Per le gravi preoccupazioni che il turismo in paesi endemici e che la crescente migrazione da paesi endemici verso quelli non endemici possano far aumentare la trasmissione della Malaria e della malattia di Chagas, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il Consiglio Europeo, le Autorità Sanitarie degli Stati Uniti e i centri trasfusionali nazionali hanno elaborato congiuntamente norme finalizzate alla prevenzione della Malaria e della malattia di Chagas post-trasfusionale, anche attraverso i test per i donatori di sangue di quei paesi.

Nuovi patogeni

I cosiddetti nuovi agenti patogeni, scoperti tra il 1995 e il 1998, includono altri virus dell'epatite in aggiunta all'HBV e all'HCV, quali il virus dell'epatite G (HGV), il SEN-V e il virus TT. Sebbene la trasmissione di questo tipo di virus attraverso le trasfusioni sia stato ben documentato, il loro ruolo nello sviluppo della malattia epatica non è ancora chiaro.

Nuovi eventi da vecchi patogeni

La Malattia di Creutzfeld-Jakob (CJD) e la sua nuova forma o variante (vCJD), la forma umana dell'encefalite spongiforme bovina (BSE), una malattia trovata nei bovini, è una malattia mortale che colpisce il sistema nervoso. La malattia è causata da una proteina prionica, piuttosto che da un vero virus, mentre la sua struttura lo rende difficilmente classificabile con gli altri agenti infettivi (microbi, batteri e parassiti).

È noto che, in determinate, poco chiare, condizioni l'organismo umano trasforma la proteina prionica in un agente nocivo, che è associato ad una malattia neurologica letale lentamente progressiva. Nonostante la malattia sia conosciuta da anni, l'importanza della CJD e della sua nuova variante è divenuta rilevante a metà degli anni '90, quando accertamenti post-mortem hanno individuato una serie di casi, soprattutto in Gran Bretagna, ma in misura minore anche in altri paesi. Fino a dicembre 2001 sono stati riportati 113 casi di infezione in Gran Bretagna, 4 in Francia e 1 in Irlanda ed a Hong Kong.

Si pensa che, tutti i casi della variante della CJD documentati finora siano dovuti a prodotti alimentari provenienti da bovini infetti. La trasmissione è stata anche documentata in pazienti che hanno ricevuto ormoni di provenienza umana (ormone della crescita) e in coloro che hanno ricevuto trapianti di cornea e di dura madre. Sono stati anche



segnalati casi di trasmissione dopo procedure elettroencefalografiche e neurochirurgiche con strumenti non adeguatamente sterilizzati. Non sono stati segnalati invece casi di infezione attraverso le trasfusioni di sangue.

Tuttavia, a causa della gravità della malattia e della presenza della proteina prionica nel tessuto linfatico, un certo numero di paesi occidentali – in particolare la Gran Bretagna – ha investito notevoli risorse in programmi volti a prevenire la trasmissione attraverso il sangue. Uno di questi programmi prevede la filtrazione universale, cioè la filtrazione di tutto il sangue raccolto, per rimuovere la maggior parte dei globuli bianchi (linfociti).

Sicurezza trasfusionale

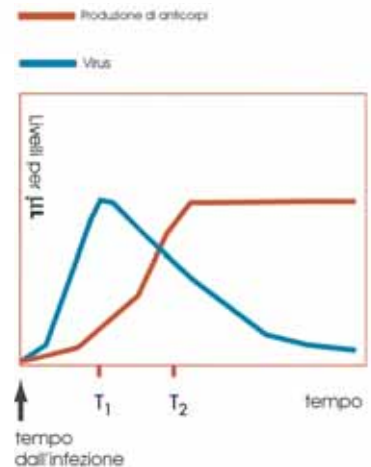
Gli sforzi internazionali si sono concentrati sulla prevenzione della trasmissione dei microrganismi infettivi attraverso le trasfusioni. I fattori che contribuiscono alla sicurezza del sangue includono:

1. l'istituzione di programmi volti a garantire la donazione di sangue regolare, volontaria e non retribuita, da donatori volontari
2. l'elevata qualità di servizi emotrasfusionali, mediante test di laboratorio obbligatori sui donatori di sangue per HIV, HBV, HCV, sifilide e per tutti gli altri agenti patogeni localmente prevalenti
3. l'istituzione di altre misure di sanità pubblica, come le vaccinazioni e i processi di sterilizzazione.

Negli ultimi anni i paesi industrializzati hanno anche applicato tecniche di laboratorio specifiche per il DNA, come il test dell'acido nucleico (NAT), per lo screening del sangue, portando ad un'ulteriore notevole riduzione del rischio di trasmissione di virus clinicamente rilevanti, ma a costi molto elevati.

Contaminazione batterica

Oltre ai virus, altri microrganismi, come batteri e parassiti, possono sopravvivere e replicarsi nel sangue, infettando i pazienti attraverso le trasfusioni. Infatti, i tassi di contaminazione del sangue da batteri sono tra 50 e 250 volte superiori a quelli causati dai virus. Spesso tale contaminazione si verifica in maniera banale e potrebbe essere evitata. Una fonte comune di contaminazione è la scarsa igiene, per esempio quando la cute del donatore di sangue non è correttamente disinfettata



prima che l'ago venga inserito. Appena l'ago attraversa la cute, raccoglie i batteri presenti sulla superficie cutanea, portandoli nel sangue prelevato.

Nuovi approcci per la sicurezza del sangue

Nel tentativo di ridurre ulteriormente il rischio di contaminazione da parte di tutti i tipi di agenti patogeni, sono state sviluppate nuove tecnologie con lo scopo di distruggere il DNA degli agenti patogeni quando vengono aggiunti a una unità di sangue donato. Questo metodo è chiamato inattivazione del patogeno. È la prima misura di sicurezza del sangue "proattiva", poiché inattiva gli agenti patogeni anche se non è noto se siano contenuti nelle unità di sangue. Studi clinici e di ricerca sono in fase avanzata e sta per essere approvata e messa in commercio una tecnologia in Europa per le piastrine; l'obiettivo finale è quello di applicare tale tecnologia ad altri componenti del sangue inclusi i globuli rossi.



Sicurezza e disponibilità di sangue nei paesi in via di sviluppo

In molti paesi in via di sviluppo, i rischi associati alle trasfusioni sono notevolmente superiori rispetto a quelli dei paesi industrializzati. Nella maggior parte dei paesi in via di sviluppo, la disponibilità di sangue è un problema cruciale, mentre la qualità dei servizi trasfusionali, inclusi i programmi di vaccinazione e di selezione dei donatori, non raggiungono gli standard raccomandati in Europa e negli Stati Uniti.

Vincoli finanziari, priorità diverse e instabilità politica possono tutti rallentare il processo di raggiungimento di elevati standard di sicurezza del sangue. Secondo i dati dell'OMS sulla sicurezza delle unità di sangue, l'80% della popolazione mondiale vive in paesi in via di sviluppo, ma ricevono meno del 40% dei 75 milioni di unità di sangue raccolti in tutto il mondo in un anno. Solo 16% circa del sangue raccolto nei paesi in via di sviluppo proviene da donatori di sangue volontari, non retribuiti e a basso rischio, mentre il 43% del sangue non è completamente testato. Le infezioni da HBV, HCV e HIV attraverso le trasfusioni di sangue sono possibili in molti paesi in via di sviluppo e, in alcuni, con elevate percentuali. Sono quindi necessari maggiori sforzi da parte delle autorità e delle organizzazioni sanitarie nazionali e internazionali per migliorare la sicurezza e la disponibilità di sangue in questi paesi.

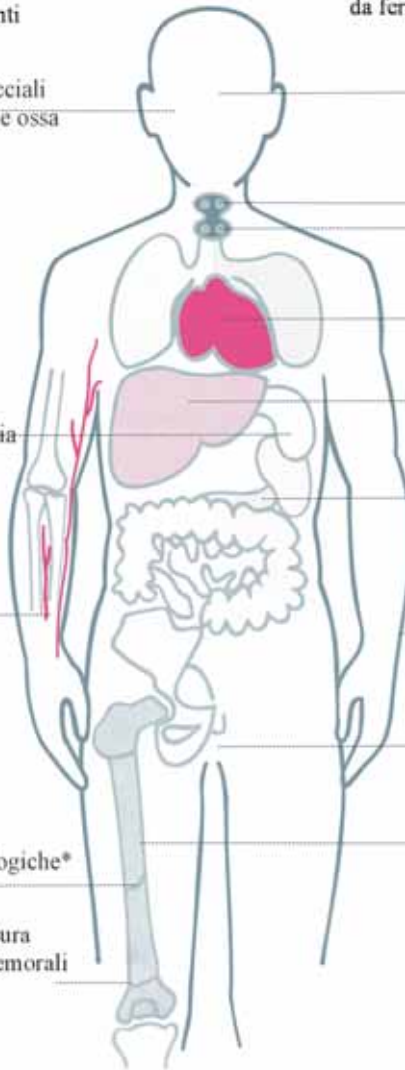
Complicanze della talassemia major non curata

Complicanze d'organo indotte da emotrasfusioni insufficienti

- Alterazioni facciali (ipertrofia delle ossa mascellari)
- Ipersplenismo (trombocitopenia ecc.)
- Sangue (anemia)
- Fratture patologiche*
- Precoce chiusura delle epifisi femorali distali

Complicanze d'organo indotte da ferrochelazione insufficiente

- Ipofisi (ritardo di crescita, alterazioni endocrine)
- Tiroide (rara)
- Paratiroide (ipoparatiroidismo ed ipocalcemia)
- Cuore (cardiopia, principale complicanza)
- Fegato (epatomegalia)
- Pancreas (diabete)
- Pigmentazione cutanea (iperpigmentazione delle unghie, gomiti, ginocchia e caviglie)
- Genitali (ritardato sviluppo sessuale)
- Dolori ossei e osteoporosi



*Dovute ad espansione del midollo osseo

Da Ciba-Geigy

Capitolo 7

Talassemia intermedia ed altre forme di talassemia

La talassemia intermedia è una condizione clinica in cui gli individui hanno ereditato un gene β alterato sia dalla madre che dal padre (cioè sono omozigoti per la β -talassemia) ma presentano sintomi clinici più lievi rispetto quelli presenti nella talassemia major. I soggetti affetti da talassemia intermedia hanno livelli di emoglobina compresi fra 6-9g/dl e non richiedono trasfusioni di sangue. Numerose ricerche hanno dimostrato che la talassemia intermedia in effetti comprende una vasta gamma di sintomi clinici, alcuni dei quali possono essere gravi. Nella maggior parte dei casi più gravi, i pazienti possono presentare segni clinici di laboratorio evidenti della malattia in età compresa fra 2-6 anni. Anche se lo sviluppo fisico è più lento rispetto alla norma, questi pazienti hanno una buona qualità di vita senza aver bisogno di regolari trasfusioni di sangue, così come avviene nei pazienti con talassemia major.

Nei casi meno gravi, i pazienti possono non presentare alcun segno o sintomo fino all'età adulta, ma soltanto anemia lieve (8-10g/dl) e aver bisogno di trasfusioni di sangue raramente.

La milza può essere ingrandita (splenomegalia) come nella talassemia major – a causa della rapida distruzione ed accumulo di globuli rossi nell'organo con conseguente anemia marcata. In questi casi i pazienti devono essere trasfusi con maggiore frequenza.

La rimozione della milza (splenectomia) può correggere questa complicanza, tuttavia è una decisione molto seria che dovrebbe essere presa con molta cautela da parte del personale medico esperto, considerando che, oltre a ridurre l'anemia, la splenectomia può determinare effetti indesiderati per la salute del paziente, come l'aumento del rischio trombotico e infettivo.

Come riportato nel capitolo 2, la causa principale dei sintomi nella talassemia major è la quantità eccedente di catene globiniche α libere che si accumulano all'interno dei globuli rossi, inducendo uno sbilanciamento fra le catene globiniche α e le catene globiniche β . Le catene α libere interferiscono con ogni fase del ciclo di maturazione dei

globuli rossi e possono causare anemia grave e altre condizioni morbose che verranno discusse di seguito.

I sintomi riferiti dai pazienti con talassemia intermedia sono meno gravi nel caso in cui il numero delle catene globiniche eccedenti è ridotto. Le indagini molecolari permettono di evidenziare le diverse condizioni in grado di determinare quadri clinici di talassemia intermedia:

- (i) La presenza del gene β^+ , che permette di sintetizzare catene globiniche β – anche se quantità ridotta – capaci di appaiarsi con le catene globiniche α . In questi casi, si riduce la quantità di catene globiniche α libere. Le mutazioni del gene β^+ , che sono associate ad espressività clinica molto lieve, vengono indicate β^{++}
- (ii) La ricorrenza di una mutazione sul gene α , che riduce la sintesi di catene α , migliora l'equilibrio fra le catene α e β .
- (iii) La presenza di un livello maggiore di attività dei γ -geni, favorisce la produzione di catene globiniche γ che si appaiano alle catene α . Si forma così emoglobina fetale ($\alpha_2\gamma_2$), e si riduce la quota di catene globiniche α libere.

Le mutazioni che determinano la produzione di catene globiniche γ includono: la $\delta\beta$ -talassemia, la persistenza ereditaria di emoglobina fetale (HPFH) e la modificazione di un particolare sito del gene γ denominato XmnI.

Come riportato nei punti sopra indicati, il personale medico può notevolmente approfondire le conoscenze sulle condizioni del paziente attraverso la valutazione delle alterazioni del DNA. In questo modo, è più facile stabilire il programma di trattamento più adatto per ogni paziente. Queste metodiche di ricerca di biologia molecolare, se disponibili, rappresentano dei sussidi importantissimi per la diagnosi e il trattamento della talassemia.

Diagnosi

Nella diagnostica della talassemia intermedia, è importante avere dettagliate informazioni cliniche e di laboratorio, per differenziare la talassemia major dalla talassemia intermedia. Comunque la diagnosi non è sempre semplice o possibile, malgrado le nuove tecniche di biologia molecolare. Sono riportati, di seguito, alcuni criteri semplici ed utili per differenziare le due condizioni. **(vedi 7 a)**

FORME DI TALASSEMIA

Segni clinici	MAJOR Esordio nell'infanzia	INTERMEDIA Esordio tardivo	MINOR Asintomatico
Splenomegalia	++++	+++--++++	0-+
Ittero	+++	--++++	0-+
Alterazioni ossee	++++	+++--++++	0
Alterazioni facciali	+ + - - + + + +	0 - + + + + +	0
Segni ematologici			
Anemia	++++	+ + - - + + + +	0-+
Globuli rossi	↓	↓	N- ↑
Microcitosi	+	+	+
NRBC	+ + - - + + + +	+ - - + + + +	0
Biochimici			
HbF	10-95+%	10-95+%	N o < 10%
HbA2	N o ↑	N o ↑	N o ↑ (>3.5%)

(Dalla conferenza:
MA Nov. 14, 1996)

In conclusione, il termine di talassemia intermedia è utilizzato per descrivere una vasta gamma di quadri clinici ed ematologici intermedi in pazienti che presentano forme meno gravi di malattia rispetto a quelli con β talassemia major, ma più gravi rispetto ai portatori eterozigoti.

Tattamento clinico della talassemia intermedia

Nella talassemia intermedia, il quesito più importante è quando cominciare la terapia trasfusionale. Le condizioni cliniche e l'anemia cronica rappresentano dei motivi per l'inizio del trattamento trasfusionale, specialmente se accompagnati a

- ritardo della crescita
- fratture patologiche dell'osso
- complicanze cardiache
- deformità del massiccio facciale
- riduzione della normale attività fisica
- ipersplenismo.

Come nel caso della talassemia major, è importante che i pazienti siano controllati periodicamente, presso un centro specializzato per le anemie ereditarie, sia dal punto di vista clinico che di laboratorio per identificare precocemente l'insorgenza di qualsiasi complicanza. Inoltre, poiché i pazienti con talassemia intermedia iniziano il trattamento emotrasfusionale più tardivamente rispetto ai pazienti con talassemia major è importante prestare particolare attenzione allo sviluppo di possibili reazioni trasfusionali (alloimmunizzazione) che, come già detto, si verificano maggiormente quando le trasfusioni vengono iniziate

tardivamente. È quindi essenziale che il sangue del donatore e del paziente sia attentamente tipizzato e confrontato prima di ogni trasfusione. Le donne con talassemia intermedia durante la gravidanza possono aver bisogno di trasfusioni di sangue.

Ferrochelazione

Come nella talassemia major il sovraccarico di ferro nei pazienti con talassemia intermedia può essere dovuto a:

- (i) produzione inefficace dei globuli rossi
- (ii) emolisi dei globuli rossi
- (iii) quantità aumentata di ferro assorbito dall'intestino

Non vi sono molti dati sull'accumulo di ferro nei pazienti con talassemia intermedia. Uno studio ha dimostrato che ogni anno si accumulano 2-5g di ferro nei pazienti con talassemia intermedia pari a 0.1mg/kg/giorno. L'assorbimento di ferro dalla dieta è oltre il 20-70% rispetto alla norma. Nella maggior parte dei casi, dopo una decade di vita i pazienti con talassemia intermedia hanno quasi lo stesso rischio di sviluppare complicanze ferro – indotte come i pazienti affetti da talassemia major che ricevono trasfusioni regolari.

Per stabilire quando iniziare la ferrochelazione nei pazienti con talassemia intermedia è necessario determinare il sovraccarico reale del ferro. I livelli di ferritina sierica, come nella talassemia major, non sono un indice esatto dei depositi di ferro. Per questo motivo è consigliabile misurare la concentrazione nel ferro attraverso la biopsia del fegato, o con metodiche strumentali più sensibili e non invasivi come SQUID e RMI.

Nella talassemia intermedia, i ferrochelanti utilizzabili sono quelli disponibili in commercio che vengono adoperati anche nella talassemia major, alle dosi appropriate secondo le indicazioni mediche. Durante il trattamento ferrochelante devono essere effettuati gli stessi controlli previsti per i pazienti con talassemia major.

Poichè i pazienti con talassemia intermedia assorbono significativamente più ferro dall'intestino rispetto alla norma, essi devono evitare gli alimenti ricchi in ferro (per esempio spinaci, fegato ed alcuni tipi di fagioli) così come i supplementi di ferro medicinale. Il tè nero bevuto ai pasti può contribuire a ridurre la quantità di ferro assorbito dall'intestino.

Problemi clinici nella talassemia intermedia

- (1) **Alterazioni ossee.** Il midollo osseo iperattivo – conseguenza dello sforzo per produrre più globuli rossi per compensare l'anemia – determina modificazioni alle ossa che diventano fragili, non crescono con regolarità durante lo sviluppo e sono vulnerabili alle fratture. Le alterazioni ossee possono essere prevenute con la terapia emotrasfusionale regolare.

Osteoporosi. Si consiglia ai pazienti di svolgere regolare attività fisica quotidiana e di aumentare calcio nella dieta per evitare l'insorgenza di osteoporosi. È opportuna anche la somministrazione di Calcio e vitamina D. Il fumo deve essere evitato. Sono stati ottenuti risultati soddisfacenti con l'uso dei bifosfonati, somministrati per via orale o endovenosa.

- (2) **Iperattività o espansione del midollo osseo e acido folico.** Poiché il midollo osseo dei pazienti con talassemia intermedia è iperattivo nel tentativo di ridurre l'anemia producendo più globuli rossi, questi pazienti hanno bisogno di un supplemento di vitamine, specialmente di acido folico. La carenza di acido folico può aggravare l'anemia nei pazienti con talassemia intermedia. L'acido folico si trova negli alimenti come le verdure crude. Un supplemento in folati, solitamente una compressa al giorno, può coprire il fabbisogno.
- (3) **Calcolosi.** I pazienti con talassemia intermedia sviluppano frequentemente calcoli alla colecisti (colecistiti). I calcoli sono prodotti dai pigmenti biliari – liberati dall'emolisi dei globuli rossi – che si accumulano in un organo situato vicino al fegato denominato cistifellea dove possono causare ostruzione e provocare dolore addominale. La presenza di calcoli alla cistifellea viene confermata con l'esame ecografico. Se il dolore addominale persiste, la cistifellea deve essere rimossa.
- (4) **Ulcere alle gambe.** I pazienti con talassemia intermedia frequentemente presentano ulcere alle caviglie, specialmente quelli più anziani a causa della scarsa circolazione e ossigenazione dei tessuti periferici. Queste ulcere tendono ad essere persistenti e sono difficili da trattare. In questi casi, le trasfusioni di sangue possono favorire la regressione delle ulcere, attraverso l'aumento dei livelli di emoglobina e la migliore ossigenazione tissutale. Anche

semplici accorgimenti come mantenere le gambe un pò sollevate per 1-2 ore al giorno, addormentarsi con le gambe poste su un cuscino, proteggere le caviglie con calzini adatti, possono essere di un certo beneficio. Risultano utili il solfato di zinco, l'idrossiurea da sola o in associazione con altri farmaci che aumentano l'emoglobina fetale, quali l'eritropoeietina ed i butirrati.

- (5) **Complicanze renali.** Le alterazioni renali sono frequenti nei pazienti con talassemia intermedia e sono dovuti ad iperuricemia. L'acido urico è un prodotto che deriva dalla iperattività midollare. Il trattamento con l'allopurinolo, può favorire la riduzione della quantità di acido urico prodotta.
- (6) **Trombofilia.** Un'altra complicanza è l'aumentato rischio di trombosi; i trombociti o piastrine (vedi cap.1) si accumulano nei vasi sanguigni formando dei grumi (aggregati) che impediscono al sangue di scorrere e riducono l'ossigenazione delle cellule e dei tessuti. La conta periodica delle piastrine permette al medico di prescrivere farmaci anti-aggreganti, se il numero di piastrine è elevato o anticoagulanti se viene programmato un intervento chirurgico o se vi è un evento trombotico.
- (7) **Eritropoeisi extramidollare.** È dovuta alla produzione di globuli rossi fuori dal midollo osseo. A differenza dei pazienti con talassemia major che ricevono emotrasfusioni dall'infanzia per sopprimere l'eccessiva attività del midollo osseo, i pazienti con talassemia intermedia non ricevono trasfusioni regolari per cui la produzione di globuli rossi avviene anche nelle aree al di fuori del midollo osseo – principalmente a livello del mediastino, nella gabbia toracica e vicino alla colonna dorsale. I raggi X possono evidenziare il tessuto che produce sangue nelle masse che si formano in queste zone.

La produzione di globuli rossi vicino al midollo spinale, può causare complicanze neurologiche dovute a compressione da parte di masse sul midollo spinale. Queste formazioni vengono identificate attraverso i raggi X o con la RMI. Le trasfusioni regolari possono favorire la riduzione delle masse che si sono formate. Anche il trattamento con Idrossiurea da un discreto beneficio. Se si verificano complicanze neurologiche, può essere necessario adottare misure terapeutiche specifiche quali la radioterapia e interventi di neurochirurgia.

- (8) **Complicanze cardiache ed epatiche.** L'anemia cronica determina alterazioni cardiache, mentre il sovraccarico di ferro è responsabile della cardiopatia ed epatopatia siderotica. Queste complicanze vengono prevenute e trattate come nella talassemia major.

Talassemie associate ad “emoglobina anomala” o a varianti emoglobiniche strutturali

“Le emoglobine anomale” differiscono dall'emoglobina normale nella struttura e nel comportamento. Le emoglobine anomale più importanti sono:

- emoglobina S (HbS)
- emoglobina C (HbC)
- emoglobina E (HbE)
- emoglobina D (HbD)
- emoglobina Lepore

Queste emoglobine sono ereditate con le stesse modalità della β -talassemia. Per esempio, un individuo che eredita un gene normale ed un gene alterato che produce emoglobina anomala S, C, E o D è denominato portatore di HbS, di HbC, di HbE o di HbD, rispettivamente. I portatori sono identificati attraverso le indagini di laboratorio, proprio come i portatori di β -talassemia.

Emoglobina anomala allo stato omozigote

È possibile ereditare un'emoglobina anomala (S, C, E o D) da un genitore e un'emoglobina anomala diversa (S, C, E o D) dall'altro genitore. Tuttavia, soltanto quelli che ereditano emoglobina S da entrambi i genitori presentano una condizione clinicamente significativa – definita come omozigote per l'emoglobina S (HbSS), o anemia a cellule falciformi o drepanocitosi. Nella maggior parte dei casi, la condizione di omozigosi per l'emoglobina C, D o E non è associata a malattia e quindi non è clinicamente significativa.

Composti con “emoglobine anomale” e β -talassemia

Le associazioni più comuni tra β -talassemia ed “emoglobine anomale” sono:

- HbS/ β -talassemia e
- HbE/ β -talassemia

HbS/β-talassemia – determina uno stato clinico più simile alla malattia a cellule falciformi che alla talassemia major o intermedia.

HbE/β-talassemia – È la più comune “variante anomala dell'emoglobina” con caratteristiche simili alla talassemia ed è prevalente nel Sud Est Asiatico. Questa alterazione ereditaria presenta una vasta gamma di sintomi clinici (diversità difenotipi o spettro di gravità). Clinicamente, la HbE/β-talassemia può essere classificata in tre forme, in rapporto alla gravità dei sintomi:

- **forma lieve di β-talassemia/HbE** - presente in circa il 15% delle popolazioni del Sud Est Asiatico. Questi pazienti non hanno problemi clinici e mantengono livelli di emoglobina compresi tra 9-12g/dl.
- **forma moderata di β-talassemia/HbE** – la maggior parte dei pazienti di questo gruppo sviluppa una sintomatologia clinica simile a quella della β-talassemia intermedia e mantiene livelli costanti di emoglobina compresi fra 6-7g/dl.
- **forma grave di β-talassemia/HbE** – i pazienti di questo gruppo presentano il quadro clinico grave della talassemia major e livelli di emoglobina intorno a 4-5g/dl. Questi pazienti necessitano dello stesso trattamento dei pazienti con talassemia major.

Trasfusioni di sangue: I pazienti sottoposti a trasfusioni di sangue devono essere controllati molto attentamente durante le trasfusioni, per evitare importanti complicanze quali ipertensione, convulsioni ed emorragia cerebrale. I pazienti che non presentano una grave anemia, non dovrebbero essere trasfusi.

α-talassemia

I geni umani dell'α globina sono duplicati e localizzati sul cromosoma 16. Una diminuzione della sintesi avviene quando vi è una delezione di un frammento di DNA su uno o entrambi i geni dell' α globina.

Se è deleto (assente) un solo gene α, il soggetto è portatore silente di α-talassemia (αα/α-).

Se sono deleti due geni α, il soggetto viene definito portatore di α° talassemia (αα/- oppure α-/α-).

Se sono deleti tre geni α, il soggetto ha la malattia da HbH, con eccesso di catene globiniche β. Questa condizione è caratterizzata da anemia emolitica moderata e splenomegalia (e crisi emolitica acuta dopo

somministrazione di farmaci e agenti ossidanti).

Se sono deleti quattro geni globinici β si avrà una condizione incompatibile con la vita, definita idrope fetale (o Hb Barts) che comporta la morte del feto in utero.

Capitolo 8

Regimi terapeutici standardizzati e futuri approcci

Trapianto di midollo osseo (TMO)

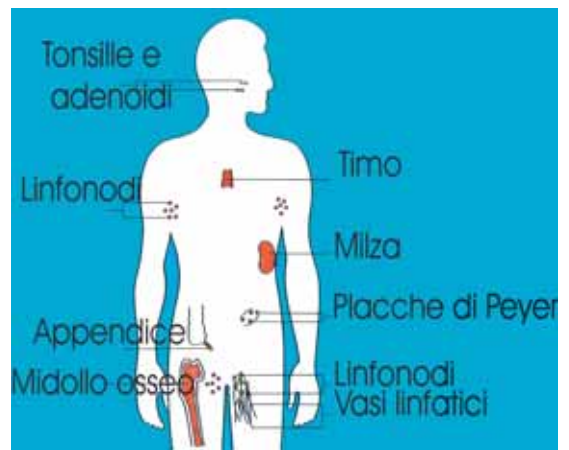
Il trapianto del midollo osseo rappresenta la cura definitiva per i pazienti affetti da talassemia major. Il primo TMO nella talassemia è stato effettuato nel 1981 e, fino ad oggi, sono stati trapiantati più di 1.500 pazienti.

Che cosa è il trapianto di midollo osseo?

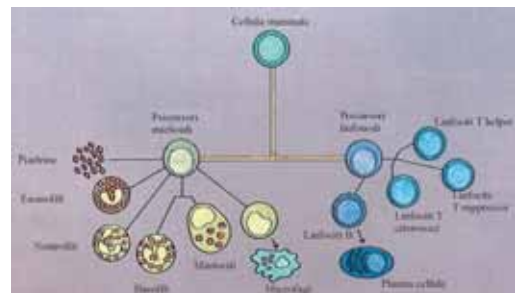
Il midollo osseo è il tessuto spugnoso che si trova all'interno delle ossa (**vedi 8a**), da cui derivano tutte le cellule del sangue. Nella vita adulta il midollo si trova nelle coste, nello sterno, nel cranio, nelle anche nelle creste iliache, ma alla nascita si trova anche in altre ossa. Il midollo osseo contiene (**vedi 8b**) la cellula staminale da cui derivano i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine.

Il trapianto del midollo osseo (TMO) consiste nel prelievo del midollo osseo (raccolta) da un individuo in buona salute (definito donatore) per essere somministrato ad un paziente (definito ospite o ricevente). Il midollo del paziente "non sano" in primo luogo è distrutto da farmaci o, a volte, da radiazioni, attraverso un processo definito di condizionamento. Il midollo sano prelevato al donatore dalle ossa pelviche, viene infuso al paziente, in maniera del tutto simile ad una normale trasfusione di sangue (**vedi 8c**). Una volta infuse nel sangue del ricevente, le cellule del midollo osseo del donatore giungono nelle ossa lunghe e spugnose dove iniziano a produrre cellule ematiche normali e sane dopo circa 2-3 settimane.

Sebbene questa procedura possa essere effettuata con successo, essa comporta anche gravi rischi. Prima di programmare il TMO devono



8b



quindi essere attentamente valutati i rischi ed i benefici caso per caso. I risultati migliori si ottengono se il midollo osseo proviene da un fratello o da una sorella che sia completamente istocompatibile.

Le complicanze includono infezione e sanguinamento, e si verificano solitamente prima che il midollo del donatore abbia sostituito il midollo del ricevente. Una complicanza grave è rappresentata dalla malattia da trapianto contro l'ospite (GvHD), per cui il midollo del donatore riconosce il paziente ricevente come "estraneo" e provoca alterazioni della pelle, dell'intestino e del fegato che possono essere lievi, gravi o fatali.

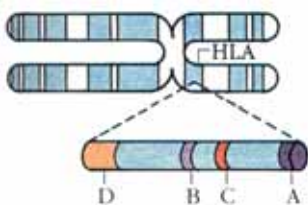
Numerosi studi evidenziano che problemi clinici connessi con la talassemia, come il sovraccarico del ferro, l'epatite cronica, la cardiopatia e l'endocrinopatia sono controllati molto più facilmente dopo il TMO, mentre eventuali danni d'organo possono migliorare e, a volte, guarire dopo il TMO. Tuttavia, i pazienti devono continuare ad essere controllati accuratamente per molti anni. Dopo il TMO, il ferro eccedente che si è accumulato nell'organismo prima del trapianto, deve essere rimosso attraverso la ferrochelazione o, più semplicemente, attraverso periodici salassi ogni 1-2 settimane. Di solito, il salasso viene effettuato ogni 14 giorni circa, nella quantità di 6ml di sangue per kg di peso corporeo.

Va ricordato che il TMO cura soltanto la specifica alterazione funzionale del midollo osseo. Così i pazienti che desiderano una gravidanza devono sapere che i loro geni rimangono mutati (affetti da talassemia) e che ai loro figli verranno ancora trasmessi gli stessi geni mutati.

Quali sono i rischi del TMO?

- a) Scelta del donatore. I migliori risultati per mantenere un rischio basso da TMO è rappresentato dalla istocompatibilità totale tra paziente e donatore.

Il donatore ideale – quello perfettamente HLA compatibile – è il fratello gemello identico. Il secondo più compatibile è il fratello le cui caratteristiche HLA sono sovrapponibili a quelle del fratello/sorella ricevente. La probabilità di trovare il midollo osseo con totale istocompatibilità HLA da un fratello o da una sorella, è pari a 1 su 4 (25%). Queste probabilità si riducono notevolmente al di fuori della famiglia.



I geni che determinano il tipo tessutale sono denominati geni dell'Human Lymphocyte Antigen (HLA) che si riferiscono ai tipi di tessuto espressi sui globuli bianchi. Fra questi antigeni, HLA-A, HLA-B, HLA-C e

HLA-DR giocano il ruolo più importante nella compatibilità pre TMO. Ci sono 59 antigeni a livello di HLA-A, 118 a livello di HLA-B, 36 a livello di HLA-C e 137 a livello di HLA-DR. Il sistema intero contiene molti più loci HLA e oltre 500 geni, che determinano parecchie migliaia di milioni di combinazioni possibili in ogni specifica popolazione.

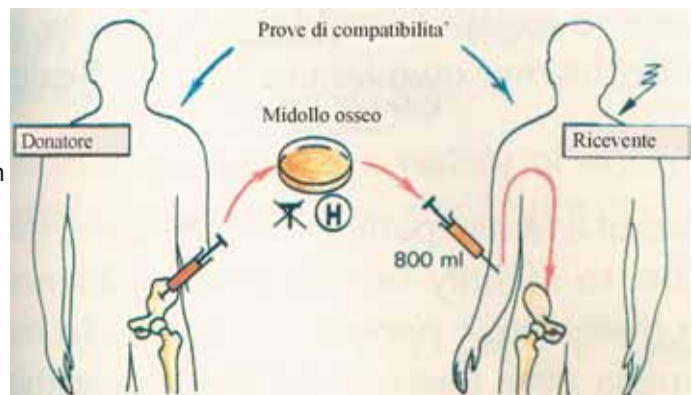
Tuttavia, poiché questi geni sono appaiati ed ereditati come insiemi, i fratelli e le sorelle ereditano uno di due insiemi da ogni genitore, con una probabilità del 25% di ereditare degli insiemi uguali. La probabilità generale di avere almeno un fratello o una sorella istocompatibile, ma non affetto da talassemia major, dipenderà dal numero dei figli. In media, solo il 30% dei pazienti potrà trovare un donatore di midollo osseo, completamente identico, tra i fratelli.

Le difficoltà di trovare un midollo osseo compatibile da un donatore estraneo (non-familiare) sono, come si può immaginare, ancora più elevate. I calcoli teorici evidenziano che il profilo individuale HLA differisce da un individuo estraneo all'altro di un fattore di migliaia di milioni. È importante avere una totale istocompatibilità HLA tra donatore e ricevente poiché la probabilità di successo del TMO è significativamente ridotta se la compatibilità è parziale. Di conseguenza, solo dopo che sono stati fatti tutti i tentativi di trovare il donatore tra i parenti di primo-grado e i membri più vicini della famiglia, può essere intrapresa la ricerca di un donatore estraneo. Il donatore deve avere almeno tre anni di età, affinché la funzione del midollo osseo sia matura.

Da qualche anno sono state introdotte nuove metodologie per migliorare le tecniche trapiantologiche per poter effettuare trapianti fra riceventi e donatori estranei compatibili (non correlati), selezionati tra un consistente numero di possibili donatori.

Sono stati istituiti dei registri con le caratteristiche di istocompatibilità HLA di donatori di tutto il mondo che volontariamente si sono sottoposti al test, fornendo le loro generalità e i loro indirizzi. La ricerca di un possibile donatore viene effettuata attraverso i registri nazionali ed internazionali. In questo modo, il paziente che non ha un familiare compatibile ed è alla ricerca di un donatore estraneo HLA compatibile potrà avere la possibilità di esser trapiantato. L'idea di istituire registri di donatori estranei (non correlati) è emersa per la prima volta nel 1987 ed ora vi è un elenco di circa 3,5 milioni di donatori potenziali,

8c



principalmente nei registri europei e degli Stati Uniti. Tuttavia, sebbene siano stati condotti molti studi sui donatori non correlati, sono necessarie ulteriori ricerche per ridurre i rischi che risultano considerevolmente più elevati rispetto a quelli esistenti tra fratelli HLA compatibili.

b) Scelta del ricevente (paziente). Alcuni pazienti hanno fattori di rischio da TMO maggiori rispetto ad altri. Sono stati infatti identificati diversi fattori di rischio come:

- fegato ingrandito – maggiore di 2cm
- danno epatico – fibrosi o screscio epatico
- scarso controllo del sovraccarico di ferro

Sulla base di questi fattori i pazienti sono suddivisi in tre classi, ciascuno con un grado differente di rischio. La classe I ha un solo fattore di rischio mentre la classe III ha tutti e tre i fattori di rischio.

Un ulteriore fattore di rischio indipendente è l'età del paziente; i risultati su pazienti di età superiore a 16 anni sono significativamente più scarsi rispetto ai pazienti più giovani (Vedi tabella).

Bambini (16 anni)	numero	sopravvivenza %	% liberi da eventi
Classe I	121	95	90
Classe II	272	85	81
Classe III	125	78	59
Adulti (17-22 anni)	70	70	66

(Presaro 1995)

Nel migliore dei casi, un paziente che deve essere sottoposto a TMO dovrebbe avere meno di 16 anni, un fegato sano, scarso accumulo di ferro e un fratello/sorella che abbia una totale istocompatibilità HLA. Come indicato in tabella, le percentuali di sopravvivenza sono più basse in pazienti trapiantati in età superiore ai 16 anni.

Altri approcci al TMO con completa compatibilità (consanguinei)

Sono allo studio nuove tecniche per modificare il trattamento di condizionamento, migliorare i risultati e ridurre i rischi di complicanze connessi con il TMO da donatori compatibili non correlati (MUDs). Infatti, anche i membri della famiglia che non sono fratelli totalmente compatibili o genitori parzialmente compatibili possono essere donatori di midollo osseo. Questi

risultati sono ancora piuttosto variabili ed i rischi e i benefici devono essere considerati individualmente, da caso a caso (Vedi tabella).

Risultati di TMO da donatori consanguinei nella talassemia

- 29 pazienti con talassemia major, 1,1-33 anni (media 6 anni)
 - 6 consanguinei con HLA identico
 - 2 consanguinei parzialmente compatibili
 - 13 fratelli parzialmente compatibili
 - 8 genitori parzialmente compatibili
- rigetto / insuccesso 55% (non correlato con compatibilità parziale)
- GvHD acuta I-IV 47%
- GvHD cronica 38%
- sopravvivenza (Follow up 7,5 anni) 65%
(sopravvivenza libera da eventi 21%)
- mortalità da trapianto 34% (50% GvHD, 30% infezione)

(Gaziev e coll, Pesaro BMT 2000)

Trapianto da cordone ombelicale

Il trapianto da cordone ombelicale (CO) rappresenta oggi una valida alternativa al TMO come fonte di cellule staminali emopoietiche. Ad oggi sono stati eseguiti in tutto il mondo circa 6000 trapianti con cellule staminali da CO. Il primo trapianto è stato eseguito a Parigi nel 1988, in un bambino affetto da una grave forma di anemia, utilizzando il CO della seconda gravidanza della madre.

In una madre che ha già un bambino malato, infatti, è possibile valutare nelle gravidanze successive la compatibilità HLA del feto, per l'utilizzo di un eventuale trapianto con cellule staminali da CO al figlio malato. Il limite di questa tecnica è che il sangue cordonale del donatore deve contenere un numero minimo di cellule nucleate ($>2 \times 10^7$) per chilogrammo di peso corporeo del ricevente. Questa fonte di cellule staminali è stata utilizzata anche nel trattamento di pazienti affetti da talassemia major. Come per il TMO, il ricevente deve essere in buone condizioni generali e non presentare alterazioni funzionali a livello del fegato, del cuore, dei reni, e dei polmoni.

Trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) da cordone ombelicale nella talassemia

Dal 1994 al 2005 sono stati effettuati circa 72 trapianti con CSE da CO da donatore familiare nelle emoglobinopatie, con risultati sovrapponibili a quelli del TMO da fratello. La probabilità di sopravvivenza globale a 5 anni dopo trapianto da CO da donatore familiare è intorno a 95% come riportato dal gruppo EUROCORD al congresso ASBMT 2007.

I vantaggi possibili di questo tipo di trapianto sono:

- minore rischio di malattie infettive trasmissibili
- minore rischio di sviluppare la malattia da trapianto contro l'ospite (Graft versus Host Disease, GvHD), perché le CSE contenute nel CO sono "naive", meno differenziate dal punto di vista immunologico.
- minore restrizione nel grado di compatibilità HLA richiesto tra donatore e ricevente nel caso di trapianto di sangue placentare rispetto al TMO
- assenza di rischi legati alla donazione.

I dati finora ottenuti comunque sono insufficienti a dimostrare se questi vantaggi possibili consentano di ottenere risultati migliori in questi pazienti.

Il limite del trapianto di CSE da cordone ombelicale risiede nell'esiguo contenuto di cellule staminali emopoietiche che consente l'utilizzo a scopi prevalentemente pediatrici. Negli ultimi anni il trapianto di CSE da CO può essere effettuato anche da unità provenienti da donatori non familiari e per questo è stata istituita una rete di raccolta di cordone ombelicale. Con i trattamenti appropriati, il sangue cordonale può essere crioconservato a meno 19°C per 20 anni. Una delle principali banche di CSE da CO è la banca di New York, con più di 33.000 campioni raccolti. Circa un terzo di tutti i trapianti da cordone ombelicale del mondo provengono da unità contenute nella banca di NY. Attualmente il costo per ottenere e trapiantare il cordone ombelicale dalla banca del cordone di NY è di circa 28.000 dollari (€20.000). Oggi, anche nella maggior parte dei paesi europei come Italia, Germania, Francia, Regno Unito, Belgio, Paesi Bassi, Spagna, sono state istituite banche per la raccolta di CO.

Conclusione

Il trapianto di midollo osseo da un fratello HLA compatibile offre una elevata probabilità di guarigione dalla talassemia, con un rischio di mortalità legato al trapianto molto basso, intorno al 5% in pazienti ben selezionati. Si cercano nuove tecniche in grado di ridurre i rischi da trapianto, come pure di migliorare i risultati nei soggetti trapiantati con TMO da donatori non consanguinei. L'impiego di fonti di CSE alternative come il CO offre una ulteriore opportunità per usufruire del trapianto, per tutti coloro che necessitano di questa opzione di cura ma non hanno un donatore compatibile né tra i familiari né da registro.

Capitolo 9

Altri approcci al trattamento

Induttori fetali dell'emoglobina

Sono allo studio altre modalità di cura della talassemia – con mezzi non invasivi, con minori rischi e costi ridotti rispetto alle cure convenzionali. Questi trattamenti si basano sul principio di poter indurre la riduzione dello squilibrio fra le catene globiniche α e β . Infatti sono stati identificati diversi farmaci che possono aumentare la sintesi di altri tipi di catene globiniche come le catene γ , che, se si appaiano con le catene α e formano l'emoglobina fetale HbF ($\alpha_2\gamma_2$), così da ridurre la quantità di catene globiniche α libere. Questi farmaci che sopprimono l'attività del midollo osseo e stimolano la produzione delle catene γ sono la 5-azacitidina, la citosina arabinoside, l'idrossiurea, l'eritropoietina ed i derivati dell'acido butirrico. Sia la 5-azacitidina che la citosina-arabinoside hanno effetti tossici sui pazienti affetti da talassemia per cui sono stati considerati solo i derivati meno tossici. L'idrossiurea e l'eritropoietina infatti vengono utilizzate con discreto beneficio nella talassemia intermedia piuttosto che nella talassemia major.

Il ruolo dei derivati dell'acido butirrico nella induzione della sintesi delle catene γ non è ancora completamente noto. Il più efficace dei butirrati è l'arginina butirrato che viene somministrato per infusione endovenosa. Alcuni pazienti rispondono meglio di altri a questo trattamento, per ragioni non note. L'associazione di arginina butirrato ed idrossiurea o di arginina butirrato ed eritropoietina o dei tre farmaci somministrati insieme potrà, in futuro, dimostrare eventuali benefici. Nella talassemia major, l'uso di questi farmaci potrebbe prolungare gli intervalli trasfusionali mentre nella talassemia intermedia potrebbe evitare o ritardare l'inizio della terapia trasfusionale e ridurre i dolori ossei dovuti all'espansione midollare.

Terapia genica

La cura definitiva per la talassemia major, richiede il trasferimento dei geni sani nella cellula staminale del midollo osseo attraverso la terapia genica. Durante gli ultimi 10 anni, vi è stato un notevole progresso nello sviluppo di sistemi biologici capaci di introdurre il gene sano nelle cellule staminali del paziente. Negli anni più recenti, sono stati usati come vettori microorganismi virali (retrovirus) con risultati promettenti. Tuttavia, un aspetto importante di queste procedure è di assicurarsi che le catene globiniche sintetizzate dal gene sano introdotto, siano in quantità e qualità sufficientemente elevate e attive a lungo termine. Inoltre, sono

stati sollevati dubbi sulla sicurezza dell'introduzione di virus per la loro possibile interferenza con altri geni.

Diagnosi pre-impianto e compatibilità HLA

Negli ultimi anni la ricerca ha messo a fuoco una tecnica nota come diagnosi genetica pre-impianto (PGD). La PGD consente di identificare la compatibilità HLA di un ovulo fertilizzato esente da talassemia, con quella di un bambino malato, prima di essere impiantato nell'utero della donna. Il bambino che nascerà potrà donare al fratello malato cellule staminali esattamente compatibili per il trapianto di cellule staminali. Tali indagini pur presentando importanti risvolti etici, possono offrire nuove speranze per la cura dei bambini malati. Sono metodi estremamente costosi e tecnologicamente ancora in fase di sviluppo. Tuttavia, l'avanzamento delle ricerche indica che questa tecnica potrebbe essere disponibile nell'immediato futuro.

Capitolo 10

Aspetti psicosociali

Il paziente

Come in molte altre malattie croniche i pazienti con talassemia major devono affrontare numerose sfide. Le esigenze di cura della malattia da una parte, la mancanza di un supporto clinico adeguato, in molti paesi dove la malattia è diffusa, determina nei pazienti, nei genitori e nei familiari, esperienze emotive complesse nel tentativo di far fronte alla talassemia. Durante la loro vita, i pazienti possono avvertire diverse sensazioni come frustrazione, ostilità, depressione, ansia, senso di morte, mancanza di fiducia, isolamento, solitudine, sensazione di non sentirsi amati o di essere troppo protetti, scarsa autostima e molti altri stati d'animo. D'altra parte i pazienti vivono anche altre esperienze emotive positive come il coraggio, la sensazione di sfida e una forza interiore che li aiuta a diventare rapidamente più maturi e ad essere più creativi e fiduciosi.

I genitori

Simili emozioni negative e positive vengono vissute anche dai genitori che si sentono responsabili o colpevoli per la malattia del figlio. Molti restano sconvolti quando viene posta la diagnosi. In paesi che non hanno esperienza sulla malattia e sul suo trattamento, i genitori non sono preparati ad affrontare il trattamento domiciliare che è una parte essenziale nella prognosi a lungo termine per il figlio malato. Una diagnosi di talassemia può anche avere un effetto considerevole sulla relazione di coppia portando talvolta alla separazione o al divorzio. In altri casi, la malattia può anche unire maggiormente i genitori nell'intento di proteggere e di aiutare il figlio. Allo stesso modo i genitori possono trovare molte risorse per migliorare la cura del figlio affetto da talassemia creando una forma di relazione con gli altri membri della famiglia, particolarmente con gli altri bambini.



I pazienti e i genitori

L'esperienza vissuta dai genitori e dai pazienti e il trattamento complesso e a lungo termine – come la trasfusione di sangue e la ferrochelazione – possono determinare ulteriori problemi. Come avviene nella talassemia e in altre malattie genetiche ereditarie, molti genitori possono sentire la necessità di chiudersi in se stessi mantenendo il segreto per loro, anche con altri membri della famiglia. Nei paesi dove i livelli della qualità dell'assistenza pubblica hanno portato all'avanzamento delle cure, migliorando le aspettative e la qualità di vita dei pazienti con talassemia, i pazienti e i genitori e spesso l'intera famiglia avvertono spesso sentimenti di afflizione almeno fino a quando non imparano accettare di vivere con la talassemia e a far fronte alla malattia. Vi è un periodo di sofferenza da parte di entrambi i genitori e dei pazienti fino a quando le forti emozioni negative non vengono controllate e la malattia e la relativa cura vengono affrontate nella loro vita quotidiana. Il supporto degli specialisti durante questo periodo è estremamente importante.



Nei paesi con risorse limitate dove pazienti e i genitori imparano a conoscere la malattia ed il relativo trattamento e a rendersi conto che le opportunità per affrontare la malattia sono molto limitate le problematiche sono ancora maggiori. Ne consegue una vita di afflizione, di disperazione, frustrazione, depressione ed isolamento sociale. I pazienti in questi paesi muoiono in età molto giovane, spesso la diagnosi non è completa, sono trattati in modo inadeguato o non trattati affatto.



Informazioni e supporto

È importante per i genitori che hanno un figlio malato avere informazioni attendibili sulla talassemia – nelle biblioteche, su Internet o da altri genitori che hanno bambini con la talassemia.

Associazioni nazionali di talassemia e la Federazione Internazionale Talassemia possono svolgere un ruolo chiave, nel fornire ai genitori un'importante fonte di informazioni e di supporto, per contribuire a rinforzare la capacità di assistere il loro bambino a vivere bene e vivere con la malattia. Genitori che sono bene informati sulla malattia, sul trattamento e sulla prevenzione possono curare meglio il loro bambino ed evitare, se lo desiderano, di avere un altro bambino. I medici hanno

un compito molto importante nel dare loro informazioni, consigli e rassicurazioni.

Anche l'infermiere riveste un ruolo chiave. Il rapporto infermiere/paziente è infatti diverso da quello medico/paziente. Per il lungo periodo di tempo trascorso con il paziente, l'infermiere spesso è quello che per primo conosce i problemi che un paziente può avere. A causa dei tempi necessari per effettuare la emotrasi, l'infermiere entra frequentemente in contatto con la famiglia del paziente e con gli amici, tutte persone che possono fornire informazioni sulle difficoltà che il paziente può presentare nel trattamento. Spesso gli amici danno spontaneamente informazioni sul paziente. È essenziale che poi queste informazioni vengano trasmesse al medico in modo che possano essere fatte le opportune valutazioni.

Uno degli aspetti più importanti del ruolo del medico e dell'infermiere riguarda l'aderenza del paziente al trattamento ferrochelante. Molti genitori e pazienti riferiscono che la parte più difficile della cura della talassemia major è la terapia ferrochelante. Dopo aver accettato il trattamento emotrasfusionale, i pazienti ed i genitori devono superare un altro ostacolo. Il medico ed il personale infermieristico spiegando in maniera chiara e dettagliata le finalità, possono facilitare considerevolmente l'adesione al trattamento ferrochelante.

Il bambino, l'adolescente e il paziente adulto con talassemia major

Il bambino malato. Durante i primi anni, il bambino avverte dolore e disagio per il trattamento della talassemia, benchè non si renda conto di che cosa gli stia accadendo. Questo è il periodo in cui un bambino sviluppa la fiducia e la confidenza verso chi si prende cura lui. È quindi necessario che i genitori accettino la condizione del bambino prima possibile per cominciare a costruire un rapporto forte, sano con il bambino che porterà ad una migliore accettazione del trattamento.

Le difficoltà tendono ad emergere più chiaramente quando il bambino cerca maggiore autonomia, vuole fare le cose da sé e prendere iniziative. A questo punto il bambino comincia a capire che è limitato in qualche cosa o forse più esattamente – non può fare qualcosa che altri



bambini della sua età fanno.

Quando il bambino raggiunge l'età scolare, la situazione diventa più difficile. Oltre al dolore e alle complicanze del trattamento, avverte la consapevolezza di essere diverso – di apparire diverso – specialmente se presenta alterazioni ossee e/o ritardo della crescita. Queste alterazioni dovute a ritardato inizio delle cure o a cure mediche insufficienti possono avere un effetto serio e nocivo sul senso di benessere dei pazienti giovani. È in questa fase che essi tendono ad essere più esigenti nel richiedere spiegazioni. I genitori ed i medici svolgono un ruolo importante nel dare ogni spiegazione esauriente sulla malattia e nell'aiutare il bambino a sentirsi sicuro. Se ciò viene fatto senza essere iperprotettivi (specialmente da parte dei genitori), condizione che comporta altri effetti negativi, vi saranno le basi per permettere ad un bambino sicuro di essere un adolescente sicuro e un adulto sicuro.



Adolescenza. Rappresenta il periodo più difficile – un periodo in cui i giovani sono particolarmente vulnerabili e vivono la fase difficile del passaggio dalla fanciullezza all'età adulta. In questo periodo, la prospettiva di una vita vissuta per far fronte alla talassemia è più dura da accettare ma questo rappresenta anche il periodo utile in cui il paziente deve trovare le risorse interiori per controllare la sua qualità di vita.

La ribellione contro gli schemi comportamentali è normale tra gli adolescenti con talassemia come tra gli altri adolescenti. Ma per i pazienti con talassemia, il rischio è che quella ribellione si manifesti come forma di rifiuto ad aderire al trattamento, specialmente alla terapia chelante del ferro.

I genitori, i fratelli e il personale medico, l'infermiere e lo psicologo, svolgono tutti un ruolo cruciale nel dare supporto ai pazienti adolescenti con talassemia per renderli sicuri e consapevoli nell'aderire al trattamento, consapevoli dei rischi di non seguire le prescrizioni del medico. Alcuni medici, nel tentativo di incoraggiare e di sostenere i pazienti adolescenti, portano come esempio i pazienti più grandi che sono in buona salute e che aderiscono al trattamento.

Età adulta. Anche nell'età adulta i pazienti devono affrontare nuove

sfide. Essi hanno spesso maggiore fiducia e la speranza che non avevano da bambini. Come i genitori e tutta la famiglia, i pazienti sono diventati più forti e più consapevoli, essi stessi esempio per i pazienti più giovani e per le loro famiglie.

Quando cominciano a pensare alle loro prospettive di vita, a cercare un lavoro, ad avviarsi agli studi superiori, alla ricerca di un'unione e alla possibilità di formare una famiglia, le richieste di trattamento possono diventare particolarmente pressanti.

Continuano quindi ad avere bisogno di un incoraggiamento forte per curarsi bene – per se stessi e per quelli che vivono accanto a loro. Inoltre emergono ancora difficoltà ulteriori se una/un paziente scopre di non poter diventare madre o padre.

La mortalità rappresenta un'importante causa di afflizione, specialmente nei pazienti adulti che sono più informati delle complicanze della malattia e che possono avere già perso altri amici con la stessa malattia. Ogni problema che si presenta in età ed in tempi differenti richiede il supporto e l'incoraggiamento costanti della famiglia, degli amici, del personale medico ed è molto importante anche l'atteggiamento positivo e l'incoraggiamento reciproco dei pazienti stessi. La sicurezza e la maturità di un paziente con talassemia major aumenta in rapporto al livello di supporto che egli/ella riceve – così come la certezza che senza la partecipazione attiva del paziente, nessuna battaglia può essere vinta.

Dal momento che il trattamento è adeguato e la terapia di supporto è sufficientemente fornita, la maggior parte dei pazienti possono circoscrivere in misura notevole gli aspetti negativi di vivere con una malattia cronica, possono realizzare quasi tutte le loro ambizioni e fare in modo che i loro desideri e i loro sogni divengano realtà.

Purtroppo, la maggior parte dei paesi ad elevata incidenza di talassemia, si trovano in aree in via di sviluppo in cui il supporto che i servizi sanitari nazionali, i genitori e il personale medico possono assicurare ai pazienti è ridotto a causa delle risorse molto limitate, di strutture ospedaliere esigue e di numerose altre priorità di salute.

Uno dei principali ruoli della TIF è la promozione di associazioni

nazionali di talassemia, l'incoraggiamento e il supporto costanti ai servizi sanitari nazionali dei paesi interessati, per permettere loro di far conoscere queste problematiche ed il forte impatto che questa malattia ha sulla sanità pubblica, se non viene controllata adeguatamente.

Capitolo 11

Informazioni supplementari

Sopravvivenza e qualità di vita

I miglioramenti nel trattamento clinico della talassemia major durante gli ultimi 30 anni hanno condotto a un aumento notevole nella durata della vita e nella qualità di vita dei pazienti che usufruiscono dei regimi di trattamento più aggiornati. Tuttavia, anche nei paesi dove questi trattamenti sono disponibili per ogni paziente, le complicanze ferro-correlate rimangono la principale causa di morte fra i pazienti con talassemia.

Sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, l'aderenza ("compliance") alla terapia ferrochelante con DFO è un fattore determinante per la sopravvivenza del paziente. Ma mentre nei paesi in via di sviluppo il problema principale per la maggior parte dei pazienti consiste nel potere accedere e/o permettersi la desferrioxamina, nei paesi in cui il farmaco è facilmente disponibile per i pazienti, il problema è rappresentato dalla aderenza al trattamento con desferrioxamina, gravoso, doloroso e continuo nel tempo.

Lo studio pubblicato nel 1996 da A. Piga e coll. evidenzia che i tassi di sopravvivenza sono più elevati se i pazienti ricevono più di 225 infusioni di DFO all'anno, mentre la durata della vita media del paziente diventa progressivamente più breve se vengono effettuate poche infusioni di DFO. Il personale medico, i genitori e le famiglie hanno un compito fondamentale nel sostenere e nell'incoraggiare i pazienti ad accettare la terapia ferrochelante.



Fotografia di un paziente (autorizzata)

Autori	Anno	No di pazienti	Sopravvivenza dei pazienti ipertrasfusi e chelati con DFO
Modell e coll	1982	92	25% a 25 anni nei pazienti inglesi nati dopo il 1963 e trattati in centri specialistici e non; migliore sopravvivenza tra coloro che hanno ricevuto una dose media di DFO > 4g/sett

Autori	Anno	No di pazienti	Sopravvivenza dei pazienti ipertrasfusi e chelati con DFO
Zurlo e coll	1989	1087	84,2% a 15 anni tra i nati nel 1965-69 vs 96,9% a a 15 anni tra i nati nel 1970-74; pazienti di 7 centri specializzati
Brittenham e coll	1994	59	100% a 25 anni in paziente ben chelati vs 32% a 25 anni nei pazienti scarsamente chelati nati tra 1963 e 1987; follw up periodico di un singolo centro
Olivieri e coll	1994	97	91% nel gruppo di pazienti ben chelati vs 18% nel gruppo mal chelato dopo 15 anni di trattamento; pazienti trattati in 3 centri specializzati
Giardina e coll	1996	88	sopravvivenza media di 29 anni in pazienti nati dopo il 1963 e trattati in un singolo centro specializzato
Piga e coll	1996	257	66% a 25 anni in pazienti nati tra il 1958 e il 1993 e trattati in un singolo centro specializzato
Borgna-Pignatti e coll	1998	1146	82% a 25 anni in pazienti nati tra il 1970 e il 1974 e trattati in 7 centri specializzati
Modell e coll	2000	796	50% di mortalità al di sotto di 35 anni tra pazienti inglesi trattati sia in centri specializzati e non
Davis e coll	2001	103	78% a 40 anni nati tra il 1957-97 e 100% a 25 anni in pazienti nati dopo il 1974; pazienti trattati in un singolo centro specializzato in Inghilterra

Progressi in medicina e biologia sperimentale - vol 509 pag 125

La tabella riporta i risultati della maggior parte degli studi di sopravvivenza nella talassemia major negli ultimi 20 anni. Questi dati indicano che i pazienti, principalmente quelli nati dopo il 1974, che sono stati curati con DFO e continuano la terapia con una buona “compliance” o aderenza hanno ottime probabilità di una lunga sopravvivenza e di una buona qualità di vita.

Un fattore determinante nel miglioramento dei servizi e nella qualità di vita dei pazienti con talassemia major in molti paesi è stata l’istituzione di centri medici di riferimento dedicati, dove i pazienti possono ricevere il

migliore trattamento. Purtroppo, molto lavoro rimane da fare specialmente nei paesi in via di sviluppo per avere livelli ottimali di trattamento per tutti i pazienti con talassemia. Altri aspetti che possono suscitare preoccupazione per i pazienti e/o i loro genitori riguardano il matrimonio, la famiglia, l'alimentazione e le attività fisiche.

Dieta e talassemia

I pazienti con talassemia non devono seguire una dieta speciale anche se devono evitare alimenti ricchi in ferro. È opportuno limitare le bevande alcoliche, o bere solo moderatamente, perché il fegato è particolarmente vulnerabile nella talassemia – sia per i depositi del ferro nel fegato sia per le concomitanti epatiti virali, spesso presenti (vedi anche l'alimentazione nella sezione speciale).

Sport e talassemia

I pazienti con talassemia possono partecipare alla maggior parte degli sport. Il tipo di sport dipende dallo stato clinico del paziente ed è opportuno richiedere il parere del medico.

Vacanze e talassemia

La TIF ha compilato un elenco (disponibile a richiesta) di medici specialisti e di centri medici presenti nel mondo dove i pazienti con talassemia major possono essere accolti. Prima di partire per un viaggio, i pazienti dovrebbero identificare il centro medico il più vicino alla loro destinazione e stabilire anche un contatto con i medici specialisti del centro di cura locale prima di partire. I pazienti dovrebbero anche sottoporsi alle vaccinazioni previste (sempre dopo aver consultato il proprio medico) per il paese dove vogliono trascorrere una vacanza ed informarsi di eventuali infezioni endemiche prevalenti nella zona che pensano di visitare (vedi i consigli di viaggio pubblicati sul sito Web – OMS). È opportuno portare con sé, nel bagaglio a mano, i farmaci necessari per il trattamento del paziente, compresi antibiotici e presidi sterili.

I pazienti che vogliono visitare zone di alta montagna devono avere livelli normali di emoglobina ed acclimatarsi per tempo alle alte quote. È opportuno che si limitino ad altitudini non superiori a 3.500 metri, e che siano trasfusi immediatamente prima di partire. Per il resto, non ci sono limitazioni ad andare in vacanza.

Matrimoni e famiglia

I pazienti con talassemia major si sposano e possono avere dei bambini. In relazione alla condizione del coniuge/partner – cioè se sono sani, portatori o malati essi stessi – i figli risulteranno malati o portatori.

Se una paziente sposa un paziente con talassemia major, tutti i figli nati saranno malati. Se una paziente sposa un portatore di



Fotografia di un paziente (autorizzata)



β -talassemia, 50% dei figli saranno malati e 50% portatori. Se una paziente sposa un soggetto non-portatore tutti i figli nati (100%) saranno portatori.

I pazienti che accettano ed aderiscono al trattamento suggerito possono vivere bene ed avere una vita pressocchè normale e felice. A Cipro, per esempio, 83% dei pazienti con talassemia hanno completato le scuole superiori, mentre 25% si sono laureati. 22% dei pazienti sono sposati, 73% di essi hanno dei bambini – alcuni di loro tre o quattro. Il 79% dei pazienti lavorano – nell’artigianato e nell’agricoltura, come segretari, insegnanti e personale sanitario.



Foto di una paziente con il suo bambino sano (foto autorizzata)

Capitolo 12

Epidemiologia e prevenzione della talassemia

Epidemiologia

La talassemia originariamente era una malattia limitata all'area del Mediterraneo mentre ora è presente in tutto il mondo. La talassemia è diffusa nel sud Europa dal Portogallo alla Spagna, l'Italia e la Grecia, come pure in un numero significativo di paesi dell'Europa centrale e di quelle aree che costituivano l'Unione Sovietica. La talassemia è diffusa anche nel Medio Oriente, in Iran, Pakistan, India, Bangladesh, Thailandia, Malesia, Indonesia e nel sud della Cina come pure nei paesi situati sulla costa nord dell'Africa e del Sud America.

La talassemia è particolarmente prevalente nelle aree del mondo in cui una volta la malaria era endemica (vedi 12a). Il parassita malarico (*plasmodium falciparum*) è un agente infettivo veicolato da una zanzara – anofele – che entra nell'organismo attraverso la puntura della zanzara e causa malattia distruggendo i globuli rossi (vedi 12 b). Si pensa che nelle aree del mondo dove la malaria era endemica, nel passato gli esseri umani abbiano subito un piccolo arrangiamento genetico che ha dato loro un vantaggio su quelli in cui questa variazione non si è verificata. Si sono verificati cambiamenti importanti nello sviluppo del globulo rosso e queste variazioni non permettevano al parassita malarico di sopravvivere e di moltiplicarsi. Questa mutazione è all'origine della β -talassemia minor o trait β -talassemico.

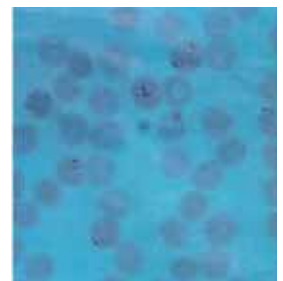
Si pensa che, come per l' α -talassemia e per i portatori di anemia falciforme, anche i portatori di β -talassemia erano più capaci di sopravvivere alla malaria rispetto ai soggetti sani. Il numero dei portatori è aumentato significativamente nel corso del tempo nelle aree in cui la malaria era endemica mentre un numero considerevole di soggetti sani moriva a causa di una grave infezione malarica. I programmi di eradicazione della malaria, negli anni recenti, hanno portato ad una riduzione dell'incidenza della malaria in molte parti del mondo, mentre la talassemia e gli altri disordini del Hb continuano a rappresentare un notevole problema di salute dell'intera collettività. La migrazione dei popoli e i matrimoni misti tra differenti gruppi etnici ha diffuso la talassemia in quasi tutti paesi del mondo incluso il nord Europa dove la talassemia non esisteva prima e ora comincia ad essere un problema di salute pubblica.

Fonti attendibili stimano che circa 1.5% della popolazione mondiale –

12a Paesi colpiti dalla malaria prima dei programmi di sorveglianza



12b Parassiti della malaria (trofozoiti del *P. Falciparum*) all'interno dei globuli rossi



12c



(Dalle Linee guida per il
Trattamento Clinico della
Talassemia della TIF)

80-90 milioni di persone sono portatori di β -talassemia, i bambini malati nati annualmente sono circa 60.000, la maggior parte dei quali vive nei paesi in via di sviluppo. Questi dati sono anche sottostimati: sono disponibili soltanto pochi dati accurati sull'effettiva incidenza dei portatori (frequenza genetica) in molte popolazioni, specialmente nelle aree del mondo ad elevata incidenza. In accordo a quanto riportato dalla TIF, comunque, soltanto circa 200.000 pazienti con talassemia major sono vivi e ricevono un trattamento adeguato nel mondo – evidenziando in

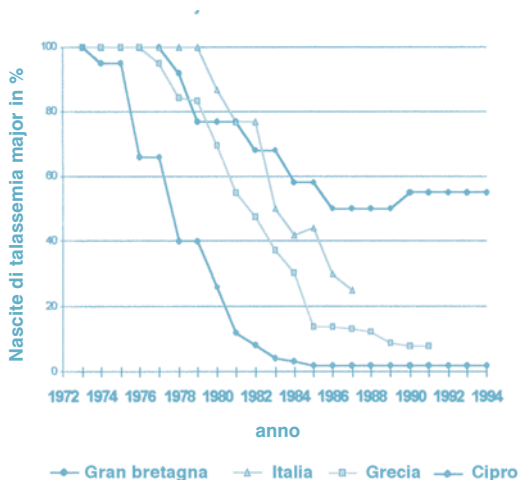
realtà come la maggior parte dei bambini malati nati in paesi in via di sviluppo muoia senza che sia stata posta una diagnosi certa ricevendo un trattamento sub-ottimale o irregolare.

La mappa (vedi 12c) indica i paesi con incidenza di talassemia e di altre gravi alterazioni dell'Hb come l'anemia a cellule falciformi e la talassemia HbE/ β -talassemia. Si stima che il 5% della popolazione mondiale sia affetto da queste patologie.

Prevenzione

La talassemia è una malattia che si può prevenire, condizione ben dimostrata nei paesi come l'Italia, la Grecia e Cipro che sono stati tra i primi paesi che ad adottare programmi nazionali di prevenzione, che hanno portato ad una riduzione delle nascite di bambini malati, in alcuni casi fino a nessun malato. Al contrario, in Gran Bretagna, dove la prevenzione è stata effettuata per qualche tempo, ma senza un piano nazionale regolare di controllo, il livello di nascite di bambini malati si è ridotto soltanto del 50% (vedi 12d).

12d



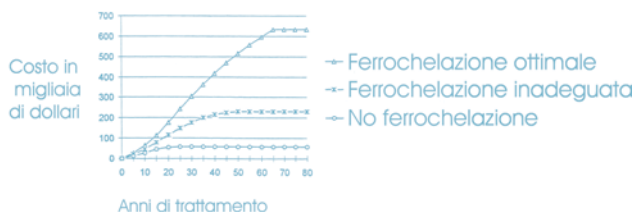
Il successo di questi programmi di prevenzione ora rappresenta la base per la istituzione di piani sanitari nazionali in altri paesi dove la malattia è frequente. Essi devono:

- assicurare volontà politica ed impegno costante
- stabilire campagne di educazione alla salute con l'intento di migliorare le competenze professionali
- identificare laboratori di qualità per:
 - i test diagnostici per individuare i portatori
 - la diagnosi prenatale per le coppie a rischio
- promuovere la consulenza genetica e ostetrica.

L'importanza della prevenzione

In accordo con l'OMS, il costo annuale di un programma di prevenzione di una nazione è approssimativamente uguale al costo del trattamento annuale dei pazienti per un anno. I costi annuali della prevenzione sono effettivamente costanti, mentre i costi del trattamento annuale aumentano anno dopo anno (vedi figura A), cosicché il rapporto costo/beneficio di un programma di prevenzione migliora di anno in anno da quando viene effettuato. Le proiezioni dell'OMS sui costi del trattamento hanno evidenziato che, senza programmi di prevenzione, volte a limitare il numero di nascite di bambini malati, molti paesi non saranno in grado di poter assicurare un trattamento ottimale a tutti i pazienti affetti da talassemia. Un efficace programma di prevenzione è essenziale per limitare i costi del trattamento dei pazienti viventi.

Fig.A
Costo annuale di trattamento per un paziente con talassemia major



(OMS/HGN/WG/00.1 2000)

Come si eredita la talassemia

Come riportato nel Capitolo 1, il trait β -talassemico viene trasmesso dai genitori ai figli attraverso la modalità di trasmissione ereditaria autosomica recessiva. Come si vede nella figura, un bambino concepito eredita un gene globinico β da ciascun genitore, per cui se entrambi i genitori hanno geni globinici β sani il bambino erediterà 2 geni globinici β sani (figura).

Se uno dei genitori è portatore di un gene globinico β alterato, cioè è portatore di β -talassemia e l'altro genitore ha un gene globinico β sano, ciascun figlio ha 1 possibilità su 2 o 50% di ereditare il gene β alterato dal genitore portatore (figura).

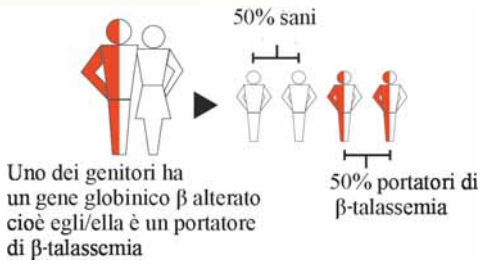
Lo stato di portatore è definito come:

- 1) portatore del trait β -talassemico
- 2) soggetto eterozigote per β -talassemia
- 3) soggetto con β -talassemia minor
- 4) portatore di anemia mediterranea



I portatori di β -talassemia

I portatori di β -talassemia non sono malati. Non presentano sintomi fisici o psichici, non richiedono diete speciali, consulenze mediche o terapia. Hanno i globuli rossi più piccoli rispetto ai soggetti non portatori. Questo



avviene perchè un portatore ha ereditato da un genitore un gene globinico, alterato che comporta una ridotta o quasi normale produzione di emoglobina di tipo adulto (HbA). I suoi globuli rossi contengono meno emoglobina rispetto alla norma e di conseguenza sono più piccoli e sbiaditi rispetto ai globuli rossi dei soggetti non portatori. I portatori compensano queste differenze producendo più globuli rossi e, in questo modo, il sangue continua a svolgere normalmente le sue funzioni per l'organismo.

Lo stato di portatore non potrà diventare nel tempo malattia. La maggior parte dei portatori infatti non sa di esserlo se non effettua specifici esami di laboratorio. Alcuni portatori possono presentare lieve anemia, che può essere erroneamente diagnosticata come anemia da carenza di ferro. Gli esami di laboratorio comunque consentono di differenziare facilmente le due forme. Le donne portatrici possono presentare, durante la gravidanza, un'anemia moderata che regredisce dopo la somministrazione di ferro e di acido folico.

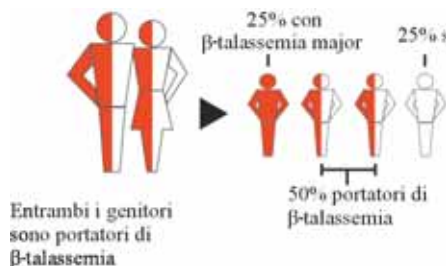
Perché è importante sapere se sei portatore/portatrice

Sebbene una portatrice di talassemia non presenti problemi di salute, se ha un figlio con un portatore vi è **1 possibilità su 4 o 25%** che il bambino sia affetto da talassemia major

Come si vede nella figura indicata, quando entrambi i genitori sono portatori, per ciascuna gravidanza vi sarà una possibilità su quattro (25%) che il figlio sia affetto da, talassemia major/intermedia, una possibilità su due (50%) che il figlio sia portatore di talassemia, condizione asintomatica, una possibilità su quattro (25%) che il figlio sia sano.

$\delta\beta$ -talassemia

In questa forma entrambi i geni globinici δ e β sono alterati e questa condizione è bilanciata parzialmente da un'aumentata produzione di catene globiniche γ . Come il portatore di β -talassemia, il portatore di $\delta\beta$ -talassemia è sano, non necessita di cure mediche, ma presenta un gene alterato che può essere trasmesso ai figli. Un figlio che eredita un gene $\delta\beta$ alterato da ciascun genitore portatore (omozigosi $\delta\beta$ -tal) o un gene $\delta\beta$ da un genitore e un gene β -talassemico dall'altro genitore (doppia eterozigosi $\delta\beta/\beta$ -tal) svilupperà, in entrambi i casi, una grave alterazione dell'Hb simile nel quadro clinico alla β -talassemia major o alla β -talassemia intermedia e richiederà un trattamento simile.



Altre “emoglobine anomale” e alterazioni ereditarie dell’Hb

Sono state identificate numerose altre forme di emoglobina adulta “anomala” che differiscono sia nella struttura che nella espressione clinica. Si tratta di “varianti strutturali dell’Hb” e comprendono l’emoglobina S (HbS) responsabile della anemia a cellule falciformi, l’emoglobina E (HbE), l’emoglobina C (HbC), l’emoglobina D (HbD) e l’emoglobina Lepore (Hb Lepore). Queste forme sono trasmesse dai genitori ai figli con le stesse modalità di trasmissione ereditaria autosomica recessiva descritte per la β -talassemia.

Comunque, soltanto coloro che ereditano Hb Lepore e HbS da entrambi i genitori hanno una condizione clinica significativa con Hb Lepore simile alla β -talassemia intermedia o major e HbS che causa anemia falciforme – grave emoglobinopatia diversa dalla β -talassemia major sia nell’espressività clinica che nel trattamento.

La trasmissione ereditaria di altre emoglobine anomale (HbC, HbD o HbE) da entrambi i genitori non è correlata a segni clinici significativi e non richiede controlli medici. Comunque queste varianti emoglobiniche possono combinarsi con il trait β -talassemico, determinando disordini ematologici significativi.

HbE / β -talassemia

HbE è una delle più comuni emoglobine anomale, particolarmente diffusa tra i popoli originari dai paesi del Sud-Est Asiatico come la Cambogia, il Vietnam e la Tailandia.

Se un genitore è portatore del trait β -talassemico e l’altro genitore è portatore del trait HbE, per ciascuna gravidanza vi è il 25% di possibilità che il figlio nasca con la HbE/ β -talassemia.

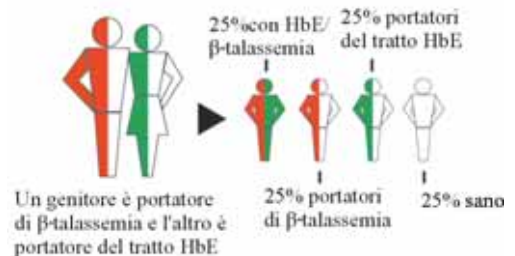
HbE/ β talassemia si presenta con un’anemia moderata o grave, con una sintomatologia simile a quella della β -talassemia intermedia, ma può essere grave tanto quanto osservato nella talassemia major. La gestione clinica e il trattamento dell’Hb E/ β -talassemia sono illustrati in questo testo.

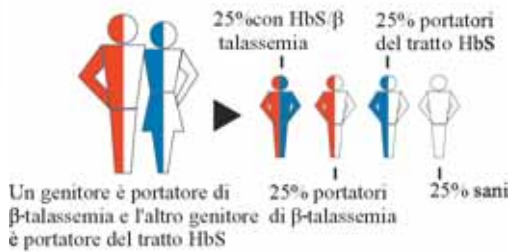
Hb Lepore/ β -talassemia

La condizione di Hb Lepore/ β -talassemia determina un quadro clinico grave simile alla talassemia major e la modalità di trasmissione ereditaria è la stessa di quella riportata per la HbE/ β -talassemia.

HbS/ β -talassemia

Se un genitore è portatore del trait β -talassemico e l’altro genitore è



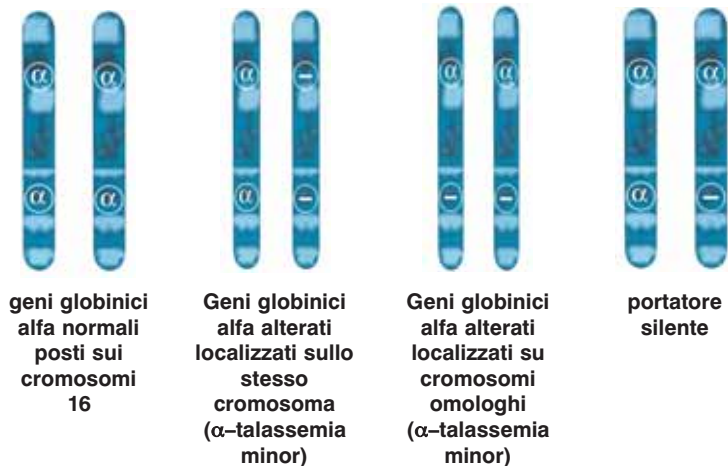


portatore del trait HbS, per ciascuna gravidanza vi è il 25% di possibilità che il figlio sia affetto da HbS/ β talassemia.

L'HbS è frequente nei popoli di origine africana o mediterranea. La gravità del quadro clinico varia in rapporto alla quantità di catene globiniche β prodotte dal gene β . Se non vengono prodotte catene globiniche β , il quadro clinico è sovrapponibile a quello dell'anemia a cellule falciformi. Nel caso in cui vi è una certa produzione di catene globiniche β , la espressività clinica può risultare meno grave. In questo testo non sono riportate dettagliate informazioni su questa malattia. Maggiori aggiornamenti sono disponibili sul sito web dell'OMS.

Possono essere ereditate altre varianti emoglobiniche come la $\delta\beta$ /Hb Lepore e HbO Arab/HbC, HbS/HbD Punjab e HbS/HbO Arab, simili all'anemia a cellule falciformi con manifestazioni cliniche variabili.

α -talassemia



L' α -talassemia è molto differente dalla β -talassemia; le informazioni contenute in questo libro non approfondiscono la condizione dei soggetti con α -talassemia. Maggiori informazioni sull' α -talassemia sono disponibili sul sito Web dell'OMS. Di seguito, vengono riportati alcuni dati sulla epidemiologia e sulle modalità di trasmissione ereditaria.

Vi sono oltre 260 milioni di portatori di α -talassemia nel mondo, con la più alta incidenza in India, Asia Sud-Orientale ed in Africa e, con minore frequenza, nei paesi del mediterraneo; è molto rara nel nord Europa. A

differenza della globina β , la globina α è prodotta da quattro geni, posti in coppia su ciascun cromosoma 16. La trasmissione dell' α -talassemia è molto variabile e comprende quadri clinici che vanno da forme lievi a forme gravi.

L'Idrope Fetale con Hb Bart (**vedi ii**) è un' α talassemia più grave, rappresenta la forma omozigote dell' α -talassemia: Tutti e quattro i geni globinici α non sono funzionali e non si formano catene α . Questa condizione causa un'anemia grave e determina la morte del feto.

Anche se con notevole variazione clinica, i soggetti con HbH non hanno importanti problemi di salute (**vedi iii**).

L'unica forma grave della malattia di HbH è l'idrope fetale con HbH, forma abbastanza rara.

Importanza dell' α -talassemia nel decorso clinico della β -talassemia

La coereditarietà dell' α -talassemia nei pazienti con la β -talassemia omozigote può ridurre lo squilibrio fra le catene globiniche α e β determinando un quadro clinico più lieve di β -talassemia.

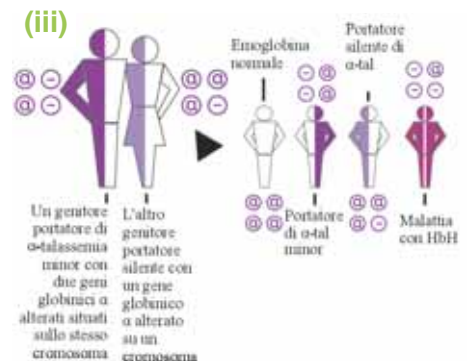
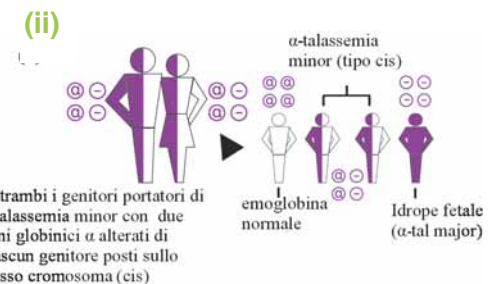
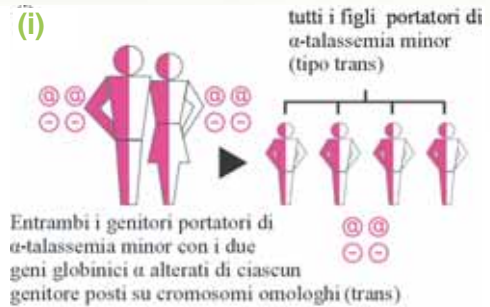
Come sapere se sei un portatore

Consulenza genetica

Nella maggior parte dei casi, prove di laboratorio semplici possono identificare se un individuo è portatore di talassemia. Tuttavia, prima di eseguire le indagini di laboratorio, è opportuno effettuare una consulenza genetica ove possibile, per avere informazioni, consigli e suggerimenti sugli esami diagnostici e sul significato del risultato del test. Tutte le misure di prevenzione dovrebbero essere contenute in un programma di educazione sanitaria.

Il consulente genetista esperto in queste patologie potrà dare chiare e dettagliate informazioni sulla prevenzione, ma anche sulla stessa malattia, indicando:

- Dove effettuare l'esame
- Come interpretare i risultati
- Che cosa significa essere portatore, quali sono le opzioni disponibili per due portatori cioè le coppie a rischio che vogliono avere dei bambini, o per coloro che già hanno concepito
- La natura ed il trattamento di talassemia major o di qualunque altro disordine dell'emoglobina o malattia genetica.
- Il consulente dovrebbe fornire informazioni dettagliate ai singoli cittadini e alle coppie, permettendo loro di stabilire spontaneamente



quali decisioni adottare. Tuttavia, le scelte definitive spettano alla coppia anche alla luce del loro credo religioso e culturale. La pubblicazione della TIF “Prevenzione della talassemia e degli altri disordini dell'emoglobina” volume I, può offrire al lettore informazioni utili su questi argomenti.



Prove di laboratorio per identificare il portatore di β -talassemia

Le indagini di laboratorio per la talassemia includono l'esame emocromocitometrico, la valutazione degli indici eritrocitari come il volume corpuscolare medio dei globuli rossi (MCV) e il contenuto emoglobinico medio (MCH). Per esempio, nei soggetti adulti, MCV <75 può essere indicativo di una condizione di portatore di β -talassemia o di carenza di ferro (ulteriori indagini permettono di porre la corretta diagnosi). MCV può essere ridotto nei bambini e variare in rapporto all'età. È necessario anche lo studio della morfologia eritrocitaria: i globuli rossi sono esaminati al microscopio per valutare il colore, la dimensione e la forma. Nei portatori di talassemia essi sono di colore rosso pallido, di dimensioni e di forma varia (anisopoichilocitosi) (vedi 12f), rispetto ai globuli rossi normali che sono di colore rosso più scuro, di forma rotonda e concava (vedi 12e).

Se le indagini di laboratorio (quali la capacità totale della transferrina di legare il ferro (TIBC) e la ferritina) escludono la carenza di ferro, come causa di MCV ridotto, ulteriori esami possono confermare la presenza del trait talassemico e il relativo tipo. L'indagine di laboratorio per

determinare la presenza del trait β -talassemico comprende l'elettroforesi dell'emoglobina, che permette la misurazione quantitativa dell'HbA e dell'HbA2 – rispettivamente la maggiore e la minore componente dell'emoglobina dell'adulto – e dell'emoglobina fetale (HbF).

Valori ematologici riscontrati nei soggetti non portatori e nei portatori di β -talassemia minor

Non-portatori

Hb:	13.5 g/dl
HCT:	42%
MCV:	88.8 FL
MCH:	28.5 pg
MCHC:	32.1 g/dl
RDW-CV:	13.1%

Portatori di β -talassemia

Hb:	14.2 g/dl
HCT:	42.5%
MCV:	61.2 FL
MCH:	20.5 pg
MCHC:	33.4 g/dl
RDW-CV:	15.9%
A2:	5.3%

Nella maggior parte dei casi, le indagini riportate sono sufficienti per determinare se un individuo è portatore di talassemia. Un'altra metodica di laboratorio per misurare la quantità di HbA2 (sempre aumentata nei portatori di β -talassemia) e per identificare le varianti emoglobiniche è la cromatografia liquida ad alta pressione – High Pressure Liquid Chromatography (HPLC*).

* HPLC Bio-Rad per esempio è considerato da molti come il Gold

FORME DI TALASSEMIA

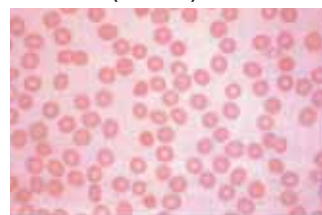
	Anemia	Microcitosi HbA2 (MCV<75 fl)	HbF	Altre forme
“classica”	0-+	+	>3,5%	1-5%
$\beta\delta$	0-+	+	<3,5%	5-10%
Lepore	0-+	+	<3,5%	1-5% 5-10% Hb Lepore
Portatore silente	0	0	<3,5%	<2%

(Dalla conferenza: MA)

La presenza dell' α -talassemia è sospettata per esclusione o per deduzione nei soggetti individui che hanno un MCV ridotto (ma non hanno una carenza di ferro), un tracciato elettroforetico che non evidenzia lo stato di portatore di β -talassemia e che sono di origine etnica compatibile per sospettare il trait talassemico. In questi casi, lo studio del DNA può confermare la presenza o l'assenza del trait β o α -talassemico. Le indagini genetiche oggi sono ampiamente utilizzate per la diagnosi dei casi dubbi di talassemia.

12e

Striscio di sangue di un soggetto non portatore (normale)



Chi deve effettuare lo screening per la talassemia

Data l'importanza della prevenzione della talassemia e la considerazione che la malattia è presente virtualmente in ogni parte del mondo, lo screening per la talassemia dovrebbe essere previsto in ogni programma di prevenzione nazionale a partire dalla pubertà o prima della formazione della coppia o dell'inizio di una gravidanza. Per una prima selezione occorre considerare:

- a) se nella famiglia vi è un portatore o un malato di talassemia e/o
- b) se vi è elevata incidenza di talassemia nei paesi di provenienza.

12f

Striscio di sangue di un portatore di β -talassemia



Consanguineità

Essere consanguinei significa avere sangue simile – così, per esempio, un'unione fra i parenti viene definita come unione tra consanguinei. In molte parti del mondo, tali unioni sono incoraggiate e praticate. Tuttavia,

una stretta parentela fra i genitori, aumenta il rischio che ogni figlio nato da questa unione possa ereditare un disordine congenito come la talassemia.

Una coppia tra estranei ha circa il 98% di probabilità di avere un bambino sano. Le coppie formate da cugini primi hanno circa il 96% di probabilità di avere un bambino sano. Primi cugini figli di genitori primi cugini e/o di cui anche i nonni erano parenti hanno circa il 94% di probabilità di avere un bambino sano.

Allo stesso modo, l'ulteriore rischio di avere un bambino malato si riduce progressivamente se i genitori non sono parenti fra di loro. Circa 2-3 bambini ogni 1.000 nati dai genitori non imparentati hanno un disordine ereditario recessivo. Circa 2-20 bambini su 1.000 nati da genitori imparentati tra di loro, hanno un disordine ereditario recessivo in rapporto al grado di parentela.

Le possibilità di scelta per una coppia “a rischio”

Diagnosi prenatale

Se una donna è portatrice di β -talassemia e vuole avere un bambino o è già gravida, e il partner (coniuge) non sa di essere portatore o meno, è opportuno che egli effettui lo screening immediatamente per sapere se è portatore di talassemia. Se entrambi sono portatori, la coppia può decidere consapevolmente se formare insieme una famiglia o, se già vi è una gravidanza in atto, può considerare se continuare la gravidanza e, ove possibile, effettuare la diagnosi prenatale. Qualora il feto risulti affetto da talassemia, la coppia può decidere se interrompere o meno la gravidanza. Altre scelte possibili per le coppie “a rischio” sono la separazione, la adozione, la fecondazione eterologa in vitro con sperma o ovuli di donatori estranei*, portare a termine la gravidanza anche senza indagare sullo stato del feto in accordo al loro credo religioso e culturale.

**la fecondazione eterologa è proibita in Italia ai sensi della legge 40/2004.*

La diagnosi prenatale nelle sindromi talassemiche e negli altri disordini genetici dell'emoglobina,

Vi sono tre tipi di indagini per sapere se un feto è affetto da talassemia:

i) Amniocentesi:

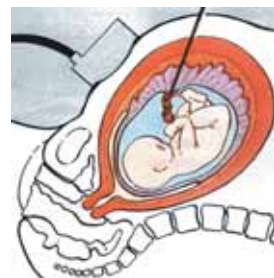
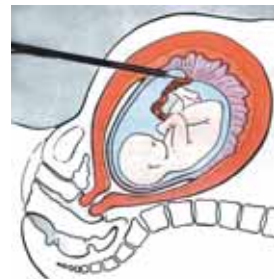
L'amniocentesi viene effettuata nel secondo trimestre di gravidanza dopo la 15[°] (18-22) settimana di gestazione. Sotto controllo ecografico, l'ostetrico inserisce un ago molto sottile attraverso l'addome materno fino alla cavità uterina. Viene prelevata una piccola quantità di liquido amniotico contenente cellule fetali. Le cellule fetali presenti nel liquido amniotico sono poi analizzate in laboratorio per determinare se il feto è affetto da talassemia. Questa indagine è utilizzata quando la gravidanza è già avanzata. I rischi che questa

indagine comporta sono sanguinamento – da pochi giorni a poche settimane dopo il test.

ii) Cordocentesi (prelievo di sangue fetale)

La cordocentesi si effettua dopo la 18° settimana di gravidanza. Mediante guida ecografica viene inserito un ago sottile attraverso l'addome fino al cordone ombelicale del feto e vengono prelevati circa 2-3 ml di sangue fetale. Il sangue fetale è separato e analizzato in laboratorio. In mani esperte, nella maggior parte dei casi, già al primo prelievo si ottiene il 100% di cellule fetali pure. Le cause dell'eventuale insuccesso nel prelievo di sangue fetale, comprendono un'epoca gestazionale precoce, meno della 18 settimana, l'obesità materna e la placenta posteriore. I rischi sono rappresentati da aborto (1-2%), emorragia, infezioni e perdita di liquido amniotico. L'età gestazionale precoce è causa di complicanze gravi nella cordocentesi.

La separazione delle catene globiniche con elettroforesi su gel rappresenta la metodica di laboratorio convenzionale. Nuove procedure diagnostiche precoci e mirate effettuate con metodiche di biologia molecolare hanno ormai completamente sostituito la cordocentesi, che oggi trova indicazione solo nelle donne gravide che si sottopongono tardivamente alla diagnosi prenatale, in quelle in cui il prelievo dei villi coriali (vedi più avanti) è dubbio e quando non sono disponibili altre indagini per la coppia a rischio.



iii) Prelievo dei villi coriali (CVS)

Il prelievo dei villi coriali o villocentesi può essere effettuato più precocemente rispetto alla amniocentesi, intorno alla 10°-11° settimana di gestazione. Sotto controllo ecografico, l'ostetrico preleva un piccolo campione di villi coriali, cellule che contengono la stessa informazione genetica del feto e che formeranno la placenta. Le cellule sono prelevate attraverso un ago sottile introdotto nell'addome materno (via transaddominale) o attraverso un sottile catetere inserito attraverso la vagina (via transcervicale). Le cellule sono poi analizzate e viene posta la diagnosi.

Come per l'amniocentesi, la CVS non presenta rischi significativi per la madre. Vi è rischio di aborto (intorno al 2%), di infezioni o di sanguinamento. Se vi è sanguinamento, è difficile sapere se è dovuto al CVS poiché, in molti casi, si tratta eventi spontanei che si verificano intorno a quell'epoca gestazionale.

Vi è un rischio maggiore di malformazioni agli arti se il prelievo dei villi coriali viene effettuato prima della 8° settimana di gestazione. Non vi è evidenza di aumentato rischio di malformazioni se la CVS viene effettuata dopo la 9° settimana di gestazione. Per queste ragioni si preferisce effettuare questa indagine all'inizio della 10 settimana.



Come viene effettuata la diagnosi

L'amniocentesi e il CVS sono basati sullo studio del DNA, noto come test genetico e utilizzato per identificare o escludere le alterazioni genetiche (mutazioni) presenti nei genitori.

Questo test è il più specifico per la diagnosi delle malattie ereditarie. Come per tutte le indagini diagnostiche, vi è possibilità di errore di laboratorio, sebbene minima.

I geni, responsabili delle caratteristiche che ogni individuo eredita, compresa l'emoglobina, sono costituiti da DNA. Ogni tessuto dell'organismo e anche la placenta, contiene l'intero corredo di DNA dell'individuo. In particolare, attraverso il prelievo dei villi coriali vengono studiati i geni dell'emoglobina contenuti nel DNA delle cellule dei villi coriali per stabilire se il bambino sarà sano, se sarà un portatore di talassemia o se avrà la talassemia major. L'analisi del prelievo viene effettuata in circa una settimana.

Interruzione della gravidanza

Se il test evidenzia che il bambino è malato, la coppia può scegliere in totale libertà l'opzione più adeguata cioè decidere se interrompere la gravidanza o portarla a termine. Il ruolo del consulente genetista e dell'ostetrico in questi casi è estremamente importante. Tuttavia, la decisione spetta alla coppia, considerando che, per il figlio che nascerà, sarà necessario un trattamento a lungo termine. Se la scelta sarà l'interruzione della gravidanza, vi saranno diverse modalità di intervento in rapporto all'epoca di gestazione.

Interruzione precoce

L'interruzione precoce può essere effettuata entro la 14[°] settimana di gestazione. La coppia deve essere informata dall'ostetrico e/o dal genetista che l'interruzione della gravidanza non ridurrà le possibilità della donna di avere un altro figlio e che ciascuna gravidanza in una coppia a rischio presenterà lo stesso rischio di avere un figlio malato. Deve essere chiaramente spiegato alla coppia che, per ogni gravidanza successiva, se desidera sapere se il figlio concepito sarà affetto da talassemia, dovrà effettuare un'ulteriore diagnosi prenatale.

Interruzione tardiva

L'interruzione della gravidanza oltre la 14[°] settimana di gestazione prevede l'induzione del travaglio nella gestante attraverso la somministrazione di ormoni (prostaglandine). Il travaglio può durare parecchie ore e la procedura determina alla donna una sofferenza psicologica maggiore rispetto a quella che abortisce precocemente. L'interruzione tardiva della gravidanza non riduce la capacità della donna di avere altre gravidanze.

Altri approcci

La diagnosi prenatale e l'interruzione della gravidanza sono metodiche controverse. Sfortunatamente la prevenzione non dipende soltanto dalla identificazione dei portatori e lo screening può non essere sufficiente e risolutivo se non si effettua la diagnosi prenatale e l'eventuale interruzione della gravidanza. Sono in fase di ricerca altri metodi di prevenzione come l'analisi delle cellule fetali circolanti nel sangue materno. Questa metodica però ancora presenta delle limitazioni e non può ancora essere proposta come una alternativa valida alla diagnosi prenatale. Un'altra procedura sofisticata che si è sviluppata nell'ultima decade è la diagnosi genetica preimpianto (PGD) e consiste nella tecnica per evidenziare anomalie genetiche negli embrioni per la successiva selezione genetica. La PGD utilizza la tecnica di fecondazione in vitro per analizzare le cellule prelevate in uno stadio embrionario molto precoce (blastomero); più raramente la PGD viene utilizzata per selezionare ovuli dalla donna portatrice, individuando quelli che non presentano alterazioni genetiche dell'emoglobina, che vengono poi fecondati, riesaminati in laboratorio e successivamente introdotti nel grembo materno. È una tecnica molto onerosa e sono spesso necessari molti tentativi prima di poter indurre una gravidanza con successo. L'introduzione dell'embrione sottoposto a PGD nell'utero non sempre è seguito da una gravidanza (soltanto nel 20-30% dei casi) e l'inserimento di 2-3 embrioni ad ogni tentativo di fecondazione assistita effettuato può determinare gravidanze multiple.

Glossario

acido

desossiribonucleico (DNA) catena di acidi nucleici, che rappresentano le basi molecolari della eredità, costituita da una doppia elica

acido folico una vitamina del complesso B utilizzata nel trattamento delle anemie nutrizionali

acido ribonucleico (RNA)

acido urico prodotto di degradazione degli acidi nucleici. Una piccola quota è anche prodotta dalla digestione di cibi ricchi di acidi nucleici quali fegato e reni. La maggior parte dell'acido urico prodotta attraversa i reni e viene escreta con le urine

acuta malattia improvvisa a rapida evoluzione e di breve durata (confrontare cronica)

agente chelante composto che si combina con i metalli per formare chelati, tra questi alcuni farmaci utilizzati nel trattamento degli avvelenamenti da metallo (ad esempio, piombo)

agranulociti globuli bianchi senza granuli citoplasmatici (vedi granulociti)

AIDS (Sindrome dell'Immunodeficienza Acquisita) malattia causata dall'infezione da HIV, solitamente trasmessa attraverso sangue o contatti sessuali

albumina una delle molte proteine che si trovano nel plasma, muscoli, albume d'uovo e latte

aldosterone un ormone steroideo con funzione di regolatore del sale e del bilancio idrico corporeo

alloimmune produzione di anticorpi diretti contro corpi estranei, per esempio il sangue donato

amenorrea *interruzione delle mestruazioni in una donna che aveva in*

secondaria precedenza normali cicli mestruali

anafilassi ipersensibilità, per esempio a proteine o farmaci, che causa shock anafilattico

anemia condizione nella quale nel sangue vi sono pochi globuli rossi, emoglobina o ridotto volume ematico totale

anemia di Cooley (vedi talassemia)

anidride carbonica pesante gas incolore prodotto dalla respirazione animale e dal decadimento o combustione dei sottoprodotti animali e vegetali

antibiotico sostanza prodotta da un microrganismo o di derivazione semisintetica in grado di inibire o uccidere altri microrganismi

anticorpo proteina che agisce contro un antigene, come parte della risposta immune del corpo

antigene sostanza in grado di stimolare una risposta immune

antiossidanti	varie sostanze (come il beta-carotene, la vitamina C e l'alfatocoferolo) che inibiscono l'ossidazione o le reazioni promosse dall'ossigeno e dai perossidi e che proteggono l'organismo dagli effetti dei radicali liberi
antipiretici	prevengono o riducono la febbre
antiretrovirali	agiscono in maniera efficace nei confronti dei retrovirus
antistaminici	diversi composti usati per trattare le reazioni allergiche
antivirali	agiscono in maniera efficace contro i virus
aritmia	una alterazione del ritmo del battito cardiaco
arterie	vasi con pareti muscolari che veicolano il sangue dal cuore al resto dell'organismo
asintomatico	nessun sintomo di malattia
autosoma	cromosoma diverso dai cromosomi sessuali
batterio	(pl batteri) qualsiasi gruppo di microrganismi procarioti (ovvero senza un nucleo distinto), unicellulari, rotondi, a forma di spirale o a bacchetta, spesso aggruppati in colonie, in grado di causare la malattia
bile	fluido giallo o verde secreto dal fegato che passa nel duodeno per facilitare l'assorbimento dei grassi
biopsia	prelievo ed esame di tessuto, cellule o fluidi da corpo vivente
calcoli biliari	aggregati solidi di varia forma e struttura che si depositano nella colecisti o nell'albero biliare
capillare	il più piccolo vaso sanguigno
carboidrati	vari tipi di zuccheri, amidi e cellulosa, presenti nei vegetali costituiti da carbonio, idrogeno e ossigeno
cellula	la più piccola unità strutturale di materia vivente in grado di funzionare autonomamente, responsabile di tutte le funzioni fondamentali della vita
cellula staminale	cellula non specializzata capace di trasformarsi in cellule differenziate (cellule staminali emopoietiche nel midollo osseo)
cianosi	colorazione bluastra o violacea (ad esempio della cute) dovuta a insufficiente ossigenazione del sangue
CID	Coagulazione Intravasale Disseminata
cirrosi	diffusa distruzione della normale struttura epatica causata da fibrosi dovuta a varie patologie croniche che colpiscono il fegato (come l'abuso di alcool o l'epatite)
citoplasma	sostanze organiche ed inorganiche esterne alla membrana nucleare della cellula, inclusi gli organelli dotati di membrana come i mitocondri e i cloroplasti
citrato	un sale dell'acido citrico
coagulazione	il processo capace di portare alla formazione di un coagulo per arrestare un'emorragia quando vi è una lesione vascolare
coagulopatia	un'alterazione della coagulazione sanguigna
colecisti	organo muscolare nel quale viene raccolta la bile prodotta dal fegato
compliance	aderire, seguire il trattamento suggerito dal medico curante

congenito	Esistente al momento della nascita; acquisito durante lo sviluppo in utero e non attraverso l'ereditarietà
convulsione	contrazioni violente, involontarie e anormali dei muscoli
corticosteroidi	gruppo di steroidi della corteccia surrenalica utilizzati in particolare come agenti antinfiammatori
cromosomi	strutture filiformi presenti nei nuclei delle cellule che portano le informazioni ereditate sotto forma di geni, i quali regolano tutte le attività e le funzioni cellulari
cronica	malattia di lunga durata, che ricorre frequentemente nel tempo, spesso progressiva (confrontare acuta)
deferasirox	principio attivo del farmaco chelante il ferro somministrato per via orale, prodotto dalla casa farmaceutica Novartis-Pharma
deferiprone	principio attivo del farmaco chelante il ferro somministrato per via orale, prodotto dalla casa farmaceutica Apotex, Chiesi (per l'Italia)
desferrioxamina	principio attivo del farmaco chelante il ferro, prodotto dalla casa farmaceutica Novartis-Pharma
diabete mellito	disordine del metabolismo dei carboidrati causato da una combinazione di fattori ereditari e ambientali e abitualmente caratterizzato da inadeguata secrezione o utilizzazione di insulina, eccessiva produzione di urina, eccesso di zuccheri nel sangue e nelle urine, sete, fame e perdita di peso
diagnosi	identificare una malattia da segni e sintomi
diastole	ritmica e passiva dilatazione delle cavità cardiache durante la quale si riempiono di sangue
dispnea	difficoltà respiratoria
diuretico	agente che aumenta la produzione di urina
DNA	vedi acido desossiribonucleico
edema	eccessivo accumulo di liquidi
elettroforesi	movimento di particelle sospese in un fluido o in un gel sotto l'azione di una carica elettrica applicata attraverso elettrodi a contatto con la sospensione
ematopoiesi	formazione di sangue o globuli rossi
embolismo	acuta ostruzione di un vaso sanguigno da parte di un embolo (una particella anomala, come una bolla d'aria, circolante nel sangue) – vedi anche trombo
embolizzare	ostruire
embrione	un essere umano in via di sviluppo dall'impianto alla fine delle otto settimane dopo il concepimento (vedi anche feto)
eme	sostanza di colore rosso contenente ferro, presente nell'emoglobina e nella mioglobina
emoglobina	componente di un globulo rosso che contiene ferro con il compito di veicolare ossigeno dai polmoni ai tessuti, composta da quattro catene polipeptidiche chiamate alfa, beta, gamma e delta
emoglobina fetale	emoglobina composta da due catene globiniche alfa e due catene globiniche gamma che è predominante nel sangue del

	neonato e che persiste in percentuali aumentate in alcune forme di anemia (per esempio la talassemia)
emolisi	distruzione dei globuli rossi che liberano emoglobina
emorragia	sanguinamento consistente o incontrollabile
encefalite spongiforme bovina	malattia del sistema nervoso centrale progressiva e letale dei bovini adulti che assomiglia alla scrapie di ovini e caprini ed è probabilmente causata da un prione trasmesso attraverso il cibo (BSE, detta anche malattia della mucca pazza)
endocrine	secrezioni prodotte internamente e distribuite all'organismo attraverso il circolo ematico
enzima	proteine complesse che catalizzano specifiche reazioni biochimiche alla temperatura corporea
enzimi di restrizione	diversi enzimi che rompono il DNA in frammenti in siti specifici, spesso usati nelle analisi molecolari
epatite	malattia caratterizzata da un'inflammatione del fegato
epatite A	epatite acuta, in genere benigna, causata da virus contenenti RNA, che non persistono nel sangue e che si trasmettono attraverso cibi e acque contaminate con feci infette (epatite infettiva)
epatite B	epatite talvolta fatale, causata da un virus con DNA a doppia elica che tende a persistere nel sangue e che si trasmette attraverso il contatto con sangue infetto o con altri fluidi corporei infetti (per esempio durante l'atto sessuale)
epatite C	epatite causata da un virus a RNA a singola elica, trasmesso attraverso siringhe infette per uso di droghe, emotrasfusioni o emocomponenti infetti che conduce nella maggioranza dei casi ad infezioni croniche
epatite virale	epatite (come l'epatite A) causata da un virus
eritema	arrossamento della cute
eritroblasti	cellule del midollo osseo che sintetizzano l'emoglobina, che si trovano in uno stadio intermedio del processo di formazione dei globuli rossi — in linea di massima un precursore dei globuli rossi
eritroblastosi fetale (incompatibilità Rh)	una malattia emolitica del feto e del neonato caratterizzata da un incremento degli eritroblasti in circolo e da ittero quando l'organismo di una madre Rh-negativa produce anticorpi verso un antigene presente nel sangue di un feto Rh-positivo che attraversa la placenta e distrugge gli eritrociti fetali
eritrociti	globuli rossi (GR)
eritropoietina	sostanza ormonale, prodotta principalmente dal rene, che stimola la produzione di globuli rossi
estrogeni	ormoni sessuali che stimolano lo sviluppo dei caratteri sessuale secondari femminili
eterozigote	descrive una persona nella quale le cellule contengono due differenti alleli che controllano un carattere
eterozigosi	avere i due geni in corrispondenza dei loci sui cromosomi omologhi diversi per uno o più loci
extravascolare	fuori dai vasi sanguigni

febbrile	stato di febbre
feci	escrementi prodotti dal corpo ed eliminati attraverso l'ano
fegato	grande organo ghiandolare, il più grande del corpo umano, che secerne bile e metabolizza i prodotti contenuti nel sangue che lo attraversano
fenotipo	caratteristiche visibili di un organismo derivate dall'interazione del genotipo con l'ambiente
ferritina	una proteina contenente ferro che svolge funzione di deposito di ferro, presente in maggior quantità a livello di fegato e milza
ferro	elemento metallico pesante che si ossida con l'aria umida e che è di vitale importanza per i processi biologici (come il trasporto di ossigeno nell'organismo) – Fe
feto	l'essere umano in via di sviluppo dai tre mesi dopo il concepimento fino alla nascita (confronta embrione)
fibrinogeno	proteina plasmatica prodotta a livello epatico che si converte in una proteina fibrosa, la fibrina, necessaria per la formazione dei coaguli di sangue
fibrosi	condizione caratterizzata da un incremento di tessuto fibroso
fosforo	elemento polivalente, non metallico, che si trova diffusamente in forma combinata – P
fungo	(pl funghi) una classe di microrganismi che producono spore
gammaglobuline	componente proteica del sangue ricca in anticorpi
gene	unità funzionale di eredità formata da DNA o RNA che controlla la trasmissione e l'espressione dei tratti
genotipo	costituzione genetica totale o parziale di un individuo o di un gruppo
globina	proteina che si ottiene dopo la rimozione dell'eme da una proteina come l'emoglobina
glucosio	zucchero dotato di un gruppo carbonilaldeico, solubile, dolce e incolore, di forma destrorotatoria, che rappresenta la forma più comune nella quale i carboidrati vengono assimilati dagli animali
graft vs host disease (GvHD)	(malattia del trapianto contro l'ospite) condizione caratterizzata dall'attacco delle cellule T del tessuto o degli organi donati nei confronti delle cellule del ricevente
gram negativo	non assume la colorazione viola quando colorato con il metodo di Gram, usato principalmente nei batteri
gram positivo	assume la colorazione viola quando colorato con il metodo di Gram, usato principalmente nei batteri
granulociti	globuli bianchi polimorfonucleati (quali basofili, eosinofili e neutrofili) con granuli citoplasmatici (vedi agranulociti)
grassi	sostanze oleose, componenti del tessuto adiposo; classe di alimenti fortemente calorici
gruppo sanguigno	tipi di sangue (A, B, AB o 0) nei quali possono essere suddivisi gli individui sulla base della presenza o assenza di antigeni specifici
HIV	(Virus dell'Immunodeficienza Umana) gruppo di retrovirus che attaccano il sistema immunitario causando l'AIDS

idrope fetale	edema importante ed esteso del feto
immunoglobuline	anticorpi (abbreviazione Ig)
in vitro	al di fuori del corpo umano e in un ambiente artificiale
infetto	contaminato con una sostanza o un agente in grado di produrre malattia (come i batteri)
infiammazione	risposta a uno stimolo caratterizzata da arrossamento, calore, dolore, gonfiore, e spesso la perdita di funzione
interferone	molecola antivirale prodotta dalle cellule esposte a virus e batteri o farmaco antivirale prodotto sinteticamente
intravascolare	dentro i vasi sanguigni
intravenoso	dentro una vena
iperkaliemia	la presenza di una concentrazione elevata e anormale di potassio (K) nel sangue (anche iperpotassemia)
iperpotassemia	(vedi iperkaliemia)
ipertensione	pressione sanguigna al di sopra della norma
ipocalcemia	carenza di calcio nel sangue
ipofisi	piccola ghiandola endocrina di forma ovale e molto vascolarizzata situata alla base del cervello
ipogonadismo	inefficienza funzionale delle gonadi
ipoparatiroidismo	carenza di ormone paratiroideo nell'organismo
ipotalamo	porzione basale del diencefalo che include i centri vitali di regolazione autonoma (per esempio per il controllo dell'introito del cibo)
ipotensione	pressione sanguigna al di sotto della norma
ipotermia	temperatura corporea al di sotto della norma (sotto i 36,6 gradi centigradi)
ipotiroidismo	attività deficitaria della ghiandola tiroide con conseguente condizione morbosa caratterizzata da un metabolismo energetico rallentato ed in generale da una perdita di vigore
ittero	colorazione giallastra della cute, dei tessuti e di alcuni fluidi corporei causata da una anormale produzione o secrezione di bile o da eccessiva emolisi dei globuli rossi
leucocita	globulo bianco
linfocita	cellula chiara originata dalle cellule staminali emopoietiche che formano le cellule dei linfonodi e del sistema immunitario e che costituisce normalmente il 20-30% dei globuli bianchi negli individui adulti
lombare	dei o correlato ai lombi
malaria	malattia acuta o cronica causata da un parassita dei globuli rossi, trasmessa da una persona affetta attraverso una zanzara
malattia di Creutzfeldt-Jakob	rara encefalopatia progressiva e fatale causata da un prione e caratterizzata dallo sviluppo di pori nel tessuto cerebrale, demenza prematura e graduale perdita della coordinazione muscolare
meningite	malattia grave causata solitamente da virus o batteri che

	causa febbre, vomito e rigidità nucale
microbo	microrganismo, germe, per esempio batterio patogeno
microrganismo	organismo di dimensioni microscopiche o ultramicroscopiche
midollo osseo	Morbido tessuto connettivo localizzato nelle cavità della maggior parte delle ossa, presente in due forme: midollo biancastro o giallastro (midollo giallo), composto soprattutto da cellule adipose e localizzato principalmente nelle ossa lunghe; e midollo rossastro (midollo rosso), dove avviene la produzione dei globuli rossi e dei globuli bianchi e delle piastrine
milza	organo addominale deputato alla distruzione dei globuli rossi, alla filtrazione e depurazione del sangue e alla produzione di linfociti
miocardio	strato muscolare intermedio della parete del cuore
mitocondrio	(pl mitocondri) struttura preposta alla produzione di energia per la cellula attraverso la respirazione cellulare
mutazione	cambio di materiale ereditario
neurologia	scienza che studia il sistema nervoso
nucleo	(pl nuclei) organello cellulare degli eucarioti delimitato da una membrana ben definita, essenziale per le funzioni cellulari
omologo	avente la stessa posizione relativa, lo stesso valore o la stessa struttura
omozigote	termine utilizzato per descrivere una persona nella quale le cellule contengono due alleli identici che controllano uno specifico carattere ereditario
omozigosi	avere i due geni in corrispondenza dei loci sui cromosomi omologhi identici per uno o più loci
organo	struttura dell'organismo composta da cellule e tessuti con specifiche funzioni
organismo	un essere vivente, con organi mutuamente dipendenti ognuno con funzioni differenti
organomegalia	anormale ingrandimento degli organi (p.e. fegato, milza)
ormone	sostanza prodotta da sistemi specifici che circola nei fluidi corporei e che produce un effetto specifico
ossigeno	gas incolore, inodore e insapore che costituisce il 21% dei gas dell'atmosfera
ossigenato	supplementato con ossigeno
osteoporosi	condizione morbosa caratterizzata da diminuzione della massa ossea con decremento della densità e allargamento degli spazi ossei che comporta porosità e fragilità delle ossa
ovaio	organo riproduttivo femminile, pari
pancitopenia	anormale riduzione del numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine nel sangue
pancreas	grande ghiandola situata dietro lo stomaco e connessa al duodeno che secerne enzimi digestivi e ormoni quali l'insulina e il glucagone
parassita	organismo che vive a stretto contatto con un organismo ospite

	che solitamente causa un danno all'ospite mentre ottiene beneficio da esso
paratiroide	una delle quattro ghiandole endocrine situate a stretto contatto con la tiroide che produce paratormone
patogeno	agente (come virus o batteri) che causa malattia
patologia	scienza che studia l'evoluzione naturale delle malattie, i cambiamenti strutturali e funzionali prodotti da esse
penicillina	miscela di acidi antibiotici, relativamente non tossici, con un potente effetto contro diversi batteri
pericardio	sacco di forma conica che racchiude il cuore e la radice dei grossi vasi sanguigni
pericardite	infiammazione del pericardio
piastrine	le cellule più piccole, di forma discoidale, rilasciate dal midollo osseo nel sangue
plasma	parte fluida di sangue, linfa o latte che si distingue dal materiale in sospensione
plasma sanguigno	fluido giallo pallido, componente del sangue intero, composto da acqua e soluti quali proteine, elettroliti, zuccheri, lipidi, prodotti di rifiuto del metabolismo, aminoacidi, ormoni e vitamine
polimorfismo	capacità di assumere differenti forme
polmone	organo pari che si trova nella gabbia toracica necessario per la respirazione dei vertebrati
polmonite	malattia dei polmoni causata da infezioni o da agenti irritanti
prione	particolare proteina spesso considerata la causa di diverse malattie infettive del sistema nervoso
profilattico	tendente a prevenire o evitare una malattia
progesterone	ormone sessuale femminile, steroideo, prodotto dal corpo luteo per preparare l'endometrio all'impianto dell'embrione e, durante la gravidanza, dalla placenta per prevenire il rigetto dell'embrione o del feto in via di sviluppo
prognosi	previsione di sopravvivenza o di guarigione da una malattia
proteina	grande molecola costituita da centinaia o migliaia di aminoacidi legati in lunghe catene
radicali liberi	atomi o composti molecolari molto reattivi
refrattario	resistente al trattamento o insensibile a stimolazioni
renale	in relazione ai reni
rene	organo pari che si trova in sede lombare, in prossimità della colonna vertebrale, deputato alla eliminazione delle scorie prodotte dal metabolismo
retrovirus	virus a RNA (come l'HIV) che infetta le cellule e che si replica da virus a RNA in molecole di DNA
ribavirina	farmaco antivirale di sintesi
risonanza magnetica	tecnica diagnostica non invasiva che produce immagini computerizzate degli organi interni attraverso l'applicazione di onde radio che misurano la risonanza magnetica degli atomi nel corpo (RM)

risposta immunitaria anamnestica	secondo rapido incremento nella produzione di anticorpi in risposta a una sostanza immunogena dopo che gli anticorpi sierici prodotti da una prima risposta possono non essere riscontrati per lungo tempo nel sangue
salino	contenente sale
segno	evidenza obiettiva di malattia, osservata in modo particolare da un medico, ma anche dal paziente o da un osservatore esterno (confronta sintomo)
sepsi	condizione tossica causata dalla diffusione di batteri
siero	porzione acquosa di un fluido animale che rimane dopo la coagulazione; il liquido chiaro e giallognolo che rimane del plasma sanguigno dopo che i fattori della coagulazione sono stati rimossi con la formazione dei coaguli
sifilide	malattia cronica contagiosa, solitamente venerea, che porta alla comparsa di sifiloma, eruzioni cutanee e sintomi sistemici
sintesi	combinazione di parti per formare il tutto, o produzione di una sostanza dall'unione o distruzione di altre
sintomo	evidenza soggettiva di malattia osservata dal paziente; in senso ampio, qualcosa che indica la presenza di un disturbo fisico (confronta segno)
sistema immunitario	protegge l'organismo da sostanze estranee
sistole	contrazione del cuore attraverso la quale il sangue viene pompato e viene mantenuta la circolazione
sottocutaneo	sotto la pelle
splenomegalia	anormale ingrandimento della milza
streptococco	genere di batteri che include importanti patogeni dell'uomo e degli animali domestici
tachicardia	battito cardiaco accelerato
terapia chelante	utilizzo di un agente chelante per legare un metallo nell'organismo, cosicché il metallo perda il suo effetto tossico o la sua attività fisiologica
tessuto	gruppo di cellule, solitamente di un particolare tipo, che con le loro sostanze intercellulari formano uno dei materiali di struttura delle piante e degli animali
testicolo	organo riproduttivo maschile, solitamente pari
testosterone	ormone sessuale maschile solitamente prodotto dai testicoli che è responsabile dell'induzione e del mantenimento dei caratteri sessuali maschili secondari
 tiroide	grande ghiandola endocrina situata alla base anteriore del collo che produce gli ormoni tiroxina e triiodotironina
TRALI	(Transfusion Related Acute Lung Injury) insufficienza polmonare acuta correlata alla trasfusione
trasfondere	trasferire (come nel sangue) in una arteria o vena
tratto gastrointestinale	canale alimentare o parte di esso come stomaco e intestino
trombo	coagulo di sangue formato nel vaso sanguigno e che rimane attaccato al suo sito di origine – confronta embolo
trombociti	vedi piastrine

trombofilia	predisposizione ereditaria o acquisita a formare trombi – coaguli nei vasi sanguigni
ulcera	lesione della cute o della mucosa con perdita di sostanza e spesso pus
urea	principale componente solido delle urine dei mammiferi e prodotto finale della degradazione delle proteine
urine	materiale di scarto escreto dal rene che contiene urea, acido urico, creatinina, sali e pigmenti
vaccino	preparato di microrganismi vivi o morti iniettato nel corpo per produrre o incrementare l'immunità nei confronti di una determinata malattia
valvola	struttura capace di aprirsi e chiudersi per regolare il flusso dei liquidi, come il sangue, attraverso le vene, il cuore, etc.
vena	vaso che veicola il sangue dai capillari al cuore
virus	agente infettivo di piccole dimensioni che può essere estremamente semplice o complesso, in grado di causare infezione negli esseri umani
vitamina D	vitamina liposolubile chimicamente correlata agli steroidi, essenziale per la normale struttura delle ossa e dei denti
zigote	la cellula che è prodotta quando uno spermatozoo feconda un oocita
zinco	elemento metallico bivalente, essenziale micronutriente sia per le piante che per gli animali (Zn)

(Glossario basato sulle definizioni trovate nel Merriam-Webster's Medical Desk Dictionary, Merriam-Webster, Springfield MA, 1996)

Informazioni utili

Dieta e talassemia

Come ridurre l'assorbimento del ferro introdotto con la dieta.

Nella talassemia, anche se la maggior parte del sovraccarico di ferro è dovuto alla trasfusione di sangue, vi è anche aumento considerevole di assorbimento di ferro dalla dieta. Giornalmente solo una piccola quantità di ferro alimentare viene assorbito a livello intestinale. La quantità di ferro assorbita è infatti maggiore quando l'emoglobina è bassa. I soggetti con livelli di emoglobina ridotti, come quelli affetti da talassemia major o da talassemia intermedia non trasfusi regolarmente, dovrebbero quindi adottare una dieta a basso contenuto in ferro. Esistono due tipi di ferro nella dieta: il ferro, che è presente nella carne rossa (ferro emico) e il ferro che è ampiamente distribuito negli altri alimenti (ferro non emico).

Ferro emico

Il ferro emico è presente nella carne rossa, come le carni bovine, di agnello e di maiale. Anche il fegato è molto ricco in ferro. Non è tuttavia possibile eliminare completamente la carne dalla dieta poiché essa contiene altri importanti nutrienti, particolarmente indicati per l'alimentazione dei bambini. Si consiglia pertanto l'uso della carne bianca di pollo, piuttosto che la carne rossa poiché contiene meno ferro.

In media, dopo un pasto con carne rossa, viene assorbito circa 35% del ferro in essa contenuto. Questo assorbimento può variare tra il 10-40%, in rapporto alla presenza di altri alimenti ingeriti, come ad esempio, latte o prodotti caseari. Il calcio contenuto nel latte, formaggio, yogurt e crema di latte diminuiscono l'assorbimento del ferro contenuto nella carne. L'assunzione di latte deve essere almeno di un bicchiere al giorno anche perché aiuta a prevenire l'osteoporosi, così come sarà discusso in seguito. Il latte parzialmente scremato o scremato è altrettanto ricco in calcio, come il latte intero.

Ferro non emico.

Il ferro non emico è ampiamente distribuito nei vegetali come cereali, ortaggi, frutta, patate, fagioli e lenticchie. Inoltre, molti alimenti specialmente i cereali da prima colazione sono arricchiti con ferro.

L'assorbimento di ferro non emico è molto inferiore a quello del ferro emico, ma può variare fino a più di 20 volte, a seconda della composizione del pasto. Gli alimenti che riducono il suo assorbimento

sono: (i) i cereali, e (ii) i derivati del latte. Gli alimenti che favoriscono l'assorbimento di ferro sono: (i) la frutta e la verdura ricca di Vitamina C, (ii) la carne, il pesce, i crostacei, il pollame, (iii) i sottaceti, i crauti, la salsa di soia, l'aceto e l'alcool.

È molto difficile evitare l'assunzione di questo tipo di ferro, perché esso è presente nella maggior parte degli alimenti. Tuttavia, la dieta può essere modificata assumendo quegli alimenti che riducono l'assorbimento del ferro rispetto a quelli che lo aumentano.

Alimenti che riducono l'assorbimento di ferro emico

1. Cereali

Frumento, mais, avena, riso e soia riducono l'assorbimento di ferro emico e contrastano l'effetto della vitamina C. Gli alimenti ricchi in vitamina C, infatti, aumentano l'assorbimento del ferro. È opportuno pertanto assumere latte e cereali non fortificati in ferro nella dieta, limitando gli alimenti ricchi in vitamina C, come il succo di arancia. Anche la soia diminuisce l'assorbimento del ferro. La proteina di soia ad esempio può essere adoperata in molte ricette anche con l'aggiunta di spezie.

2. Tè, caffè e spezie

Tè, caffè e spezie (ad esempio, origano) diminuiscono l'assorbimento del ferro. È opportuno bere tè durante i pasti eventualmente anche con l'aggiunta di latte. Il tè è anche una buona fonte di antiossidanti, come sarà discusso più avanti.

3. Derivati del latte

Latte, formaggi e yogurt riducono l'assorbimento di ferro. Il calcio è importante anche per prevenire l'osteoporosi, pertanto si raccomanda l'assunzione di latte e latticini nella dieta compresi quelli a basso contenuto in grassi o formaggi ad alto contenuto in calcio, se si adottano diete ipocaloriche.

Alimenti che aumentano l'assorbimento di ferro non emico

1. Vitamina C

La vitamina C è presente nella frutta, succhi di frutta e verdura. È meglio evitare di bere succo di arancia a colazione preferendo invece, una tazza di tè o caffè e un bicchiere di latte! La birra aumenta l'assorbimento di ferro e quindi è meglio evitarla. Frutta e succhi di frutta sono, invece, buone fonti di antiossidanti e pertanto dovrebbero essere assunti, anche se con moderazione. Le verdure bollite contengono meno vitamina C, perché si disperde nell'acqua durante la cottura.



2. Carne, pollame, pesce e frutti di mare

Carne, pollame, pesce e frutti di mare non solo contengono ferro emico, ma facilitano anche l'assorbimento di ferro non emico contenuto negli alimenti. D'altra parte, non è opportuno escludere completamente dalla dieta alimenti che contengono altri nutrienti vitali, particolarmente importanti per l'alimentazione dei bambini e degli adolescenti.

3. Sottaceti, crauti, aceto di soia

Crauti, cipolline sottaceto, rape, carote e prodotti a base di soia facilitano l'assorbimento del ferro. La quantità di ferro assorbito è ancora più elevata quando le verdure e i sottaceti sono aggiunti al pane di segale.

In generale, una dieta a basso contenuto in ferro dovrebbe contenere cereali (granturco, farina di grano, fagioli) e verdure con poca carne, pesce o cibi ricchi in vitamina C. Una dieta con moderata quantità di ferro dovrebbe contenere cereali, ortaggi, vegetali alimenti ricchi in vitamina C e carne. Diete ad elevato contenuto in ferro comprendono quantità abbondanti di carne, di pollame, di pesce e di alimenti con elevati livelli di vitamina C, come gli agrumi e alcuni ortaggi. L'assorbimento del ferro contenuto in una dieta ricca in ferro può essere ridotto attraverso il consumo regolare di cibi che ne diminuiscono l'assorbimento, per esempio latticini, cereali, fagioli, caffè e tè.



Antiossidanti negli alimenti

Gli antiossidanti sono costituenti importanti di qualsiasi dieta, perché, come indica lo stesso nome, servono a prevenire il danno ossidativo. In tal modo, svolgono un ruolo importante nella prevenzione delle malattie, come la malattia coronarica e il cancro.

Nella talassemia, vi è un rischio maggiore di danno ossidativo a causa dell'accumulo di ferro nell'organismo. In questo paragrafo, l'autrice si sofferma su quattro principali sostanze antiossidanti: la Vitamina E, la Vitamina C, i Carotenoidi e i Flavonoidi.

1. Vitamina E

La vitamina E è la più importante sostanza antiossidante. Diversi studi hanno riscontrato che molti pazienti con talassemia hanno livelli più bassi di vitamina E rispetto ai soggetti non talassemici. Ciò potrebbe verificarsi sia perché questi pazienti non assumono adeguate quantità di vitamina E con gli alimenti, sia perché il loro fabbisogno è più elevato. In molti studi, la somministrazione di vitamina E, come supplemento medicinale, ha elevato i livelli ematici di vitamina E. Tuttavia, il modo migliore per assumere qualsiasi vitamina è attraverso il cibo. La vitamina E è liposolubile cioè è presente negli alimenti che hanno un'elevata quantità di grassi. Le migliori fonti di vitamina E sono gli oli vegetali (oliva, girasole, di palma e di soia). La fonte migliore è comunque l'olio

d'oliva perché il tipo di grassi che contiene, può aiutare a prevenire le malattie cardiache. Nei paesi del mediterraneo dove l'olio di oliva viene maggiormente utilizzato (Grecia, Portogallo, Spagna e Italia) l'incidenza delle malattie cardiache è inferiore a quella del Nord Europa. Tuttavia, la vitamina E è distrutta lentamente con la cottura. Il modo migliore per ottenere il meglio dall'olio d'oliva è di aggiungerlo come condimento degli alimenti verso la fine della cottura o anche dopo la cottura. L'olio d'oliva misto con il limone, per esempio, può essere un delizioso condimento per il pesce, pollo, insalate e verdure bollite.



Altre fonti di vitamina E sono i derivati del latte, i cereali, la frutta a guscio, le uova e la carne. I latticini sono particolarmente indicati nella dieta non solo perché contengono vitamina E, ma anche perché inibiscono l'assorbimento del ferro e perché contengono calcio, che può aiutare a prevenire l'osteoporosi (ossa deboli). Il latte scremato contiene bassi livelli di vitamina E rispetto al latte intero, ma la quantità di calcio è la stessa.

2. Vitamina C

La vitamina C aumenta l'assorbimento del ferro non emico, pertanto, anche se la vitamina C è un potente antiossidante, l'uso di alimenti contenenti vitamina C in combinazione con alimenti ad alto contenuto di ferro non emico dovrebbe essere limitato. Ciò è particolarmente indicato per i soggetti con talassemia intermedia che, pur non essendo regolarmente trasfusi, presentano accumulo di ferro.

Ricordiamo che il ferro non emico si trova negli alimenti come uova, cioccolato, cereali, ortaggi, frutta, patate, fagioli e lenticchie. La vitamina C si trova principalmente nella frutta, succhi di frutta e verdure. Si raccomanda l'assunzione di almeno 5 porzioni di frutta e vegetali da consumare ogni giorno, considerando che una porzione può essere: una coppetta di frutta, un succo di frutta, una mela, pera, banana, arancia, mezzo pompelmo, un pomodoro, verdure come carote, zucchine, fagiolini o un'insalata mista. La vitamina C è solubile in acqua, per cui, se la verdura viene bollita si disperde nell'acqua di cottura.

La vitamina E e la vitamina C agiscono sinergicamente, pertanto l'insieme perfetto è rappresentato dalle verdure condite con l'olio d'oliva!

3. Carotenoidi

Le comuni fonti alimentari di carotenoidi sono carote, mais, pomodori, papaia, arance e ortaggi a foglia verde. La maggior parte di questi alimenti è ad alto contenuto di vitamina C, e quindi valgono le stesse raccomandazioni riportate in precedenza. L'assorbimento dei carotenoidi è molto più elevato quando il cibo contiene olio o grassi. I carotenoidi sono distrutti alle alte temperature, pertanto è consigliabile mantenere le temperature di cottura moderate e per un tempo breve.

4. Flavonoidi

Sono presenti nel tè, vino rosso, frutta e verdura. Quale migliore incoraggiamento per includere un bicchiere di vino rosso ai pasti! È consigliabile però l'assunzione più frequente di tazze di tè durante il giorno, considerando che il fabbisogno giornaliero di liquidi è di circa di circa 8 bicchieri, per essere ben idratati.

Riassunto

- La vitamina E è contenuta principalmente negli oli vegetali come l'olio d'oliva e olio di girasole. Il migliore olio è l'olio d'oliva, perché può contribuire anche a proteggere dalle malattie cardiache. Si raccomanda di aggiungerlo verso la fine o dopo la cottura degli alimenti o crudo sulle verdure, perché il riscaldamento può distruggere la vitamina E.
- La vitamina C è presente nella frutta e nelle verdure. È meglio limitarne l'uso con gli alimenti ad alto contenuto di ferro non emico specie nei soggetti affetti da talassemia intermedia non trasfusione dipendenti. In questi casi, la frutta e la verdura potrebbero essere assunti nell'intervallo tra i pasti, ricordando che aggiungendo l'olio d'oliva alla verdura si favorisce una migliore interazione tra la vitamina C e la vitamina E.
- I carotenoidi sono presenti nei vegetali di colore giallo come carote, mais, pomodori, papaia, arance e vegetali a foglia verde.
- Il tè e il vino rosso contengono flavonoidi che sono anche antiossidanti. Inoltre, il tè inibisce l'assorbimento del ferro.

Questo articolo è stato inserito in questo testo con il permesso dell'autrice:

Dr Dona Hileti-Telfer
Senior Dietista
Great Ormond St. Hospital for Sick Children
Londra, UK

T2* per la misura dell'accumulo di ferro cardiaco

La T2* è una misura di tempo che esprime il contenuto di ferro in un tessuto. La misura di T2* è ottenuta dalle immagini acquisite da una macchina standard di Risonanza Magnetica per Immagini (RMI). La macchina RMI utilizza un forte magnete e onde radio per ottenere immagini di tessuti del corpo. La macchina rileva le differenze nelle proprietà magnetiche del corpo e converte queste differenze in immagini che i medici possono usare per diagnosticare diverse patologie.

Il sovraccarico di ferro causa cambiamenti nelle proprietà magnetiche dei tessuti, che riducono i valori di T2*. La misura di T2* del cuore è importante perché è stato osservato che i pazienti con un valore cardiaco di T2*, per esempio, inferiore a 20 millisecondi (un millisecondo è 1/1000 di un secondo) hanno un rischio più elevato di sviluppare complicanze cardiache legate all'accumulo di ferro, rispetto ai pazienti con valore di T2* superiore a 20 millisecondi.

Le misure T2* comportano una seduta nella macchina RMI di circa 45 minuti. Il paziente viene disposto su un lettino, e speciali elettrodi posizionati sul torace ne controllano la frequenza cardiaca. Il paziente inoltre è dotato di auricolari e di un microfono in modo da poter comunicare con il tecnico che gli parla.

Il lettino scorre lentamente nella macchina RMI, in modo che tutto il corpo del paziente si trovi all'interno (la macchina RMI è modellata come una grande ciambella con un foro profondo). Durante la seduta di RMI, il paziente deve stare ben fermo e trattenere il respiro per brevi momenti secondo le istruzioni che gli vengono date. La macchina emette rumori piuttosto forti durante le acquisizioni per cui è opportuno l'uso di cuffie auricolari. Il test è completamente non-invasivo e non doloroso. Inoltre, poiché la RMI registra immagini del cuore durante il battito normale, mentre si esegue la misura T2* può essere valutata anche la funzione cardiaca. Le misure e la funzione cardiaca effettuate con la RMI sono considerate più esatte di quelle effettuate con l'ecocardiogramma.

La RMI esprime la misura e le funzioni del ventricolo destro – la camera del cuore che pompa il sangue ai polmoni. I pazienti con talassemia sono a rischio di sviluppare ipertensione polmonare (elevata pressione nei polmoni), che può causare dilatazione e ridotta efficacia della funzione contrattile del ventricolo destro. Sono in corso numerosi studi da parte di esperti per valutare e confrontare i risultati della RMI con le informazioni ottenute dalle osservazioni cliniche, e la TIF e la NIH negli Stati Uniti attualmente sostengono questi programmi.



Tabelle riassuntive

A **TRATTAMENTO** DEI PAZIENTI CON TALASSEMIA MAJOR

PRIMA DI INIZIARE LA TERAPIA TRASFUSIONALE

CONFERMARE LA DIAGNOSI DI LABORATORIO E
DEFINIRE LA PROGNOSI:

ESAME EMOCROMOCITOMETRICO
ELETTROFORESI DELL'EMOGLOBINA
CROMATOGRAFIA LIQUIDA AD ALTA PRESTAZIONE
(HPLC)
STUDI MOLECOLARI (per identificare mutazioni β e α
e presenza di Xmn1)

DEFINIRE CRITERI CLINICI E DI LABORATORIO
PRIMA DI INIZIARE LE TRASFUSIONI:

livelli Hb <7g/dl (in due occasioni >due settimane)
e/o evidenza clinica (anche se Hb >7g/dl) di:

- **ALTERAZIONI FACCIALI**
- **SCARSA CRESCITA**
- **FRATTURE OSSEE**

se si programma di iniziare la terapia trasfusionale sarà
necessario effettuare:

indagini di laboratorio:

gruppo sanguigno genotipo, ferritina sierica,
test di funzionalità epatica, profilo biochimico completo,
Sierologia per HBV, HCV, HIV e CMV

PROCEDERE ALLA VACCINAZIONE ANTI-HBV
SE SIEROLOGIA NEGATIVA

PROCEDERE A TEST SPECIFICI, SE SIEROLOGIA POSITIVA
PER HBV E/O HCV E/O HIV

B **TRATTAMENTO** DEI PAZIENTI CON TALASSEMIA MAJOR

TERAPIA TRASFUSIONALE

Per il Sangue:

- Proveniente da donatori volontari non pagati
- Screening per HBV, HCV, HIV e Sifilide
- Globuli rossi concentrati
- Arricchiti con anticoagulanti e nutrienti per mantenere la qualità dei globuli rossi
- Filtrati (preferibilmente prima dello stoccaggio) e lavati

Per il paziente:

- a) Screening per ricerca nuovi anticorpi prima di ogni trasfusione
- b) Calcolo del volume di sangue necessario
- c) Trasfondere 10-15 ml di GR/kg di peso corporeo
- d) In un tempo di 3-4 ore
- e) 2-5 ml di GR/kg/ora per i pazienti con problemi cardiaci

livello di Hb 9-10,5 g/dl (prima della trasfusione)
livello di Hb fino a 15 g/dl (dopo della trasfusione),

MONITORARE, REGISTRARE E TRATTARE
LE REAZIONI TRASFUSIONALI

VALUTARE L'EFFICACIA DELLA TERAPIA
TRASFUSIONALE:

Il livello di caduta dell'Hb non deve superare
1 g/dl/settimana nei pazienti
che hanno la milza e 1,5 g/dl/settimana nei pazienti
splenectomizzati

C TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON TALASSEMIA MAJOR

FERROCHELAZIONE

- Dopo 10-20 trasfusioni di sangue o
- Quando la ferritina > 1000 (mg/l) o
- Contenuto Ferro epatico > 3.2mg/g di tessuto epatico (peso secco) o
- Età superiore o uguale a tre anni

FERROCHELAZIONE:

Desferrioxamina (DFO) 500mg-2g diluita in soluzione al 10% prima dell'uso

BAMBINI: 20-40 mg/kg al giorno
ADULTI: 30-50 mg/kg al giorno

DEFERIPRONE (L1)
- FERRIPROX:

cpr 500mg
75 mg/kg al giorno
in tre somministrazioni

- Età superiore o uguale a 10 anni

Aggiungere vitamina C
BAMBINI: 50 mg/al giorno
ADULTI: 200 mg/al giorno

Somministrazione di DFO:

- Infusione sottocutanea (8-12 ore), almeno 6 giorni / settimana o
- E.V. 8-12 ore (6 giorni/settimana) o
- E.V. 24 ore di infusione o
- Altre modalità

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA

- Ferritina sierica ogni 3 mesi
- Ferro urinario (raccolta urine delle 24 ore) ogni 3-6 mesi (se terapia con L1, DFO o combinata)
- Concentrazione di ferro epatico (LIC) da biopsia epatica e/o SQUID e/o RMI
- Funzionalità epatica

D MONITORAGGIO E TRATTAMENTO DELLE REAZIONI AVVERSE / COMPLICANZE ASSOCIATE AI FERROCHELANTI

- Irritazione della pelle – suggerire al paziente di ruotare i siti di infusione
- Grave allergia – STOP DFO. Specifico trattamento "desensibilizzante"
- **MONITORAGGIO DELLE COMPLICANZE CORRELATE ALLA DOSE DI DFO:**

Controllo otoiatrico e audiometrico (Ototossicità). Annuale
Controllo oculistico con Fondoscopia, Elettroretinografia. (tossicità oculare). Annuale.
Ritardo di crescita, alterazioni ossee – monitoraggio come nella tabella G.

- Sintomi gastrointestinali, dolore addominale, diarrea, febbre – sospetto clinico per infezione da Yersinia
→ STOP DFO

Indagini di laboratorio:
Emocoltura e coprocultura
Indagini Sierologiche
Ecografia addome

TRATTARE CON ANTIBIOTICI RIPRENDERE DFO QUANDO I SINTOMI CLINICI SONO COMPLETAMENTE SCOMPARSI

L1

- Disturbi gastrointestinali, agranulocitosi, neutropenia, artralgie, innalzamento degli enzimi epatici

MONITORAGGIO DELLE COMPLICANZE CORRELATE A L1

Conta dei globuli bianchi 1-2 volte/settimana
Test di funzionalità epatica. Mensile
Livelli di zinchemia. Ogni 3-6 mesi

EXJADE

- Irritazione della pelle, disturbi gastrointestinali, innalzamento degli enzimi epatici e della creatinina

MONITORAGGIO DELLE COMPLICANZE CORRELATE A EXJADE

Test di funzionalità epatica. Mensile
Test di funzionalità renale. Mensile
Controllo otoiatrico. Annuale
Controllo oculistico. Annuale

GRAVIDANZA: se confermata, sospendere la ferrochelazione

E TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON SPLENOMEGALIA E IPERSPLENISMO

CONSIDERARE LA RIMOZIONE DELLA MILZA (SPLENECTOMIA)

SE VI SONO I SEGUENTI REQUISITI:

- Consumo di sangue > 1,5 volte, o
- Se occorrono più di 200 - 220ml/kg/per anno di GR per mantenere adeguati livelli di emoglobina
- Dimensioni della Milza >6 centimetri

PRIMA DELLA SPLENECTOMIA

- Considerare l'età (Preferibilmente >5 anni)
- Iniziare le vaccinazioni anti:
Pneumococco, Haemophilus e Meningococco
(Almeno due settimane prima della splenectomia)

DOPO LA SPLENECTOMIA

VACCINAZIONI
COMPLETATE

INIZIARE TERAPIA
ANTIBIOTICA
(PENICILLINA O ALTRI
ANTIBIOTICI
ALTERNATIVI)

MONITORARE CONTA
PIASTRINICA
SOMMINISTRARE
ASPIRINA SE
PIASTRINE
>800.000/mm³



La terapia trasfusionale appropriata e iniziata precocemente può evitare o ritardare la splenectomia

I medici devono informare i pazienti del rischio elevato di infezioni gravi, quando viene rimossa la milza. È importante consultare il medico se vi è un episodio febbrile.

F VALUTAZIONE CARDIOLOGIA ANNUALE

In caso di complicanze o quando il medico lo ritiene necessario:

- Elettrocardiogramma (ECG) basale e da sforzo
- ECG dinamico 24 ore tipo Holter che permette di identificare anomalie del ritmo cardiaco
- Ecocardiogramma – misura le dimensioni delle camere cardiache come pure la funzionalità del cuore (a riposo o da sforzo)
- MUGA è un test che prevede l'uso di radioisotopi per ulteriore valutazione della funzione cardiaca
- Risonanza Magnetica per Immagine (RMI) per la misurazione del contenuto di ferro a livello cardiaco.

G CONTROLLO DELLE ALTERAZIONI ENDOCRINE E DEL METABOLISMO OSSEO NEI PAZIENTI CON TALASSEMIA MAJOR

VALUTAZIONE DELLA CRESCITA:

Misura altezza (seduti, in piedi) – controllo trimestrale

SVILUPPO SESSUALE:

- (i) TANNER DALL'ETÀ DI 10 ANNI ogni 6 mesi
- (ii) FSH, LH (ormoni) ogni 6 mesi
- (iii) estradiolo, testosterone (ormoni) ogni 6 mesi

DIABETE:

- (i) glicemia e glicosuria ad ogni visita
- (ii) test di tolleranza al glucosio (OGTT) annuale

IPOTIROIDISMO:

FT4, TSH annuale dall'età di 12 anni di età

IPOPARIROIDISMO:

- (i) Ca, PO4 ogni 3 mesi
- (ii) PTH e Vitamina D se la Calcemia è ridotta

METABOLISMO OSSEO

- (i) (RX polso e ginocchio)
All'inizio del trattamento e ogni 1-2 anni fino a completamento della crescita
- (ii) DEXA per la valutazione osteoporosi – annuale dall'età di 8 anni di età
- (iii) RX COLONNA SPINALE annuale fino a completamento della crescita

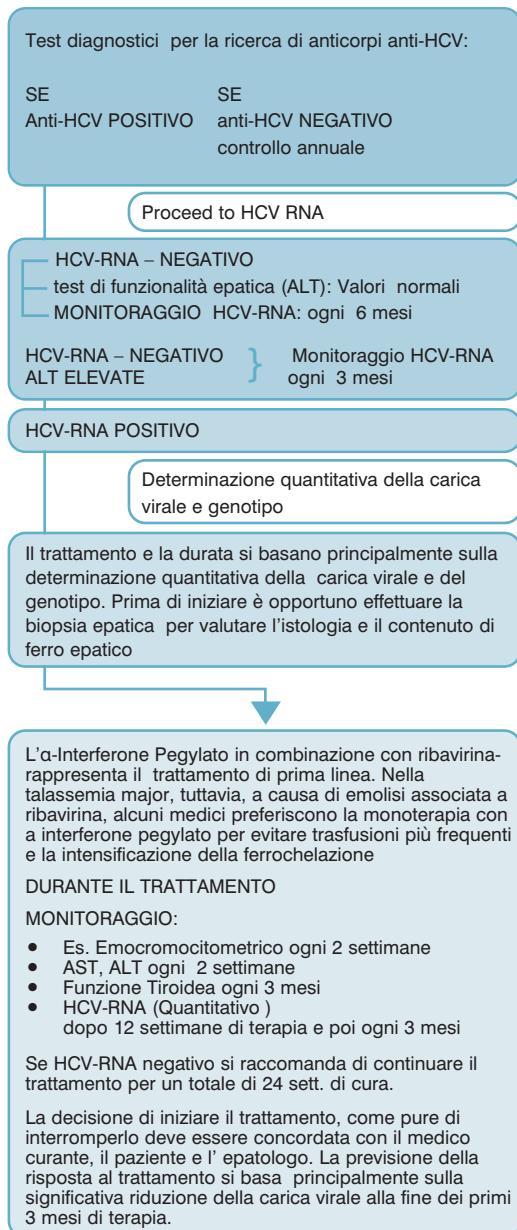
H I MONITORAGGIO DELL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON DFO

Ferritina sierica	< 1000µg/L o	Continuare e ridurre solo se indice terapeutico <0,025
Ferro epatico	3,2-7mg/g di tessuto epatico (peso secco)	
Ferro epatico	< 3,2mg/g di tessuto epatico (peso secco)	Sospendere DFO Può essere considerato e rivalutato dopo sei mesi
Ferritina sierica	>2,000µg/L	Aumentare la dose* o la frequenza
Ferro epatico	7-15mg/g di tessuto epatico (peso secco)	
Ferritina sierica	Persistentemente >2,500µg/L	Infusioni e.v.di DFO 24-ore o Infusione sottocutanea continua 24-ore or Può essere efficace per ridurre Ferritina e LIC
Ferro epatico	>15mg/g di tessuto epatico (peso secco)	

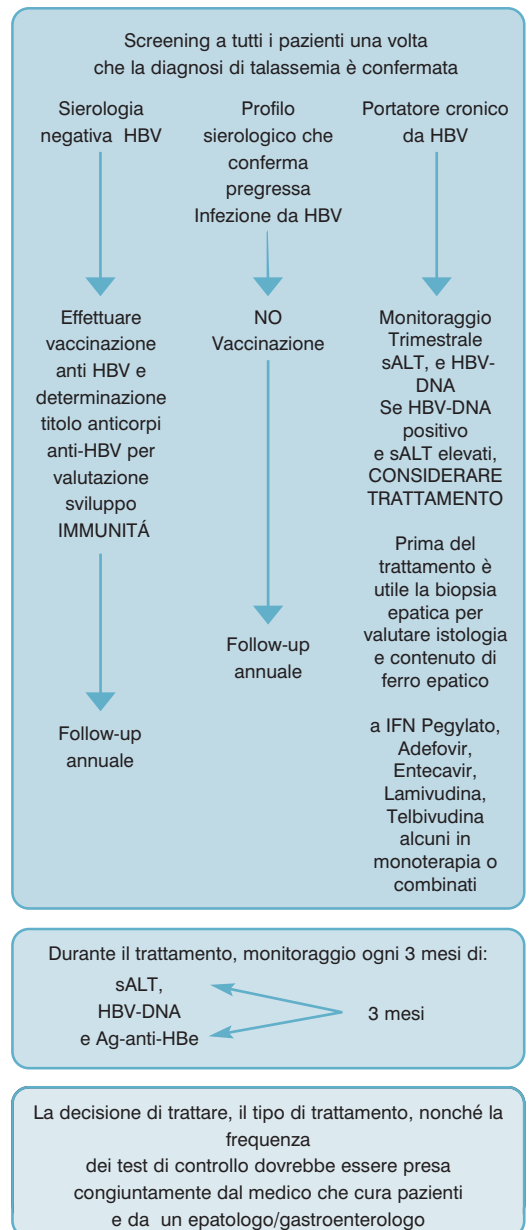
* non superare la dose massima raccomandata quando le dosi vengono aumentate

(Da Strategie correnti e prospettive nel trattamento della Talassemia – J Porter)

I H MONITORAGGIO DELL'INFEZIONE DA EPATITE C (HCV)



J MONITORAGGIO DELL'INFEZIONE DA EPATITE B (HBV)



Abbreviazioni, unità e misure utilizzate nel *testo*

UNITÁ UTILIZZATE:

VOLUME EMATICO:	millilitri (ml) 1/1.000 di un litro
EMOGLOBINA:	grammi per decilitro (g/dl) decilitro = 1/100 di un litro
PESO:	chilogrammi (kg)
DOSAGGIO DELLA MAGGIOR PARTE DEI FARMACI:	milligrammi (mg) (DFO, L1, EXJADE) 1/1.000 di un grammo
FERRITINA:	microgrammi (μ g/l) 1/10.000 di un grammo per litro

ABBREVIAZIONI COMUNI:

B19:	Parvovirus B-19
EBV:	Epstein Ban Virus
DFO:	DEFERRIOXAMINE
Fe:	FERRO
HAV:	<i>Epatite</i> A Virus
HBV:	EPATITE B virus
HCV:	EPATITE C virus
HIV:	HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS
sALT- Test di funzionalità epatica:	ALANINA- AMINOTRANSFERASI SIERICA
sAST- Test di funzionalità epatica:	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI SIERICO
Hb:	EMOGLOBINA
GR:	GLOBULI ROSSI
RMI:	Risonanza Magnetica per Immagini



Siti Web utili:

- www.thalassaemia.org.cy
Comprende i seguenti:

1. Consulente scientifico
2. Collaboratori scientifici
3. Associazione nazionale talassemia
4. Materiale Formativo
5. Eventi

Informazioni su viaggi e salute:

Viaggi Internazionali e Salute OMS 2002

- www.who.int/ith
- email: cdsdoc@who.int

OMS: Organizzazione Mondiale Sanità

WHO Geneva headquarters

- www.who.ch

WHO Africa Regional Office

- www.whoafr.org

WHO Europe Regional Office

- www.who.dk

WHO Southeast Asia Regional Office

- www.paho.org

WHO Eastern Mediterranean Regional Office

- www.who.sci.eg

WHO Western Pacific Regional Office

- www.who.org.ph

HIV ed epatite

- www.hivandhepatitis.com

HIV

- www.who.int/hiv_aids/first.html

ICBS: Consorzio Internazionale Sicurezza Trasfusionale

- www.icbs.com/about/htm

ISBT: Società Internazionale Transfusionale

- isbt@eurocongress.com

Sicurezza trasfusionale

- www.int/health_topics/blood_safety/en

Gruppi Interattivi

- <http://groups.msn.com/thalassemiapatientandsfriends/home.htm>

Materiale informativo dell'OMS

- www.who.int/vaccines_documents/

Corrispondenza utile:

OMS

World Health Organization Headquarters
Avenue Appia 20, 1211 Geneva 27, Switzerland

Telephone: (41 22) 791-21-11 / Fax: (41 22) 791-0746

Cable: UNISANTE GENEVA / Telex: 415 416

Email: info@who.int / Website: www.who.ch/

AFRICA

WHO Regional Office

Dr. Naomi Nhiwathiva, Chief DCP, Regional Office
for Africa, World Health Organization,
Parienyatwa Hospital, P.O. Box BE 773, Harare,
Zimbabwe

Telephone: (263) 407-69-51 or (263) 470-74-93

Fax: (263) 479-01-46 or (263) 479-12-14

Telex: 5217 or 5364 UNISANTE Cable: UNISANTE BRAZZAVILLE

Email: regafro@whoafr.org

Website: www.whoafr.org/

EUROPE

WHO Regional Office

J.E. Asvall, Regional Director, Regional Office
for Europe Accident Prevention Programme,
World Health Organization, 8, Scherfigsvej, DK-2100
Copenhagen 0, Denmark

Telephone: (45) 39-17-17-17 / Fax: (45) 39-17-18-18

Telex: 15348 or 15390 / Cable: UNISANTE COPENHAGEN

Email: postmaster@who.dk

Website: www.who.dk/

STATI UNITI D'AMERICA

WHO Regional Office

**George A.O. Alleyne, Regional Director, Regional Office
for the Americas, Emergency Preparedness & Disaster
Relief Coordination, World Health Organization,
Pan American Sanitary Bureau, 525 23rd Street NW, Washington,
DC 20037, USA**

Telephone: (202) 974-3000 / Fax: (202) 974-3663

Telex: 248338-440057-64152-892744

Cable: OFSANPAN WASHINGTON

Email: postmaster@paho.org / Website: www.paho.org/

SUD-EST ASIATICO

WHO Regional Office

**Mrs Harsaran Bir Kaur Pandey, IO Regional Office
for South East Asia World Health Organization,
World Health House Indraprastha Estate,
Mahatma Gandhi Rd, New Delhi, 110002 India**

Telephone: (91) 11-331-7804 or (91) 11-331-7823

Fax: (91) 11-331-8607 or (91) 11-332-7972

Telex: 3165095 or 3165031 / Cable: WHO NEW DELHI

Email: postmaster@whosea.org

Website: tron.um.u-tokyo.ac.jp/.

EST MEDITERRANEO

WHO Regional Office

**Hussein A.Gezairy, M.D., F.R.C.S., Regional Director
Regional Office for the Eastern Mediterranean
World Health Organization, PO Box 1517, Alexandria,
21511 Egypt**

Telephone: (203) 48-202-23 or (203) 48-202-24 or (203) 48-300-90

Fax: (203) 48-389-16 or (203) 48-243-29

Telex: 54028 or 54684 / Cable: UNISANTE ALEXANDRIA

Email: emro@who.sci.eg / Website: www.who.sci.eg

ORIENTE

WHO Regional Office

**Dr. Shigeru Omi, Regional Director, Regional Office
for the Western Pacific Health Services,
Development & Planning World Health Organization
PO Box 2932, 1099 Manila, Philippines**

**Telephone: (632) 528-80-01 / Fax: (632) 521-10-36 or
(603) 536-02-79**

Telex: 27652-63260-40365 / Cable: UNISANTE MANILA

Email: postmaster@who.org.ph

Website: www.who.org.ph/

Consiglio d' Europa (CoE)

Mr Karl E Friedrich Bopp

**Administrative Officer, Health & Social Affairs
Directorate General III Social Cohesion
67075 Strasbourg, France**

Tel: 33388412214 / Fax: 33388412726

Email: Karl-friedrich.bop@coe.int

Commissione Europea

**Dr Lieve Franssen, Principal Administrator, Health and Family
Planning, AIDS Unit, Rue de Geneve/Genevestraat 12, B1140,
Bruxelles**

Tel: +32-2 2963698/2969117

Fax: 2963697

Food and Drug Administration (FDA), USA

**Dr Jay Epstein, Director, Office of Blood Research
and Review, Center for Biologics Evaluation and Research,
Food and Drug Administration, HFM-300, 1401 Rockville Pike,
Rockville, MD 20852**

Tel: + 13018273518 / Fax: + 13018273533

Email: epsteinj@cber.fda.gov

Consorzio Internazionale per la Sicurezza Trasfusionale (ICBS)

**Dr Mohamed El-Nageh, Executive Director, New York Blood center,
310E 67th Street, New York, NY 10021, USA**

Tel: + 12125703319 / Fax: + 12125703320

Email: elnagehmm@aol.com

Federazione Internazionale delle Associazioni dei Donatori di Sangue (IFBDO)

**Mr Niels Mikkelsen, Secretary General, Bloddonorerne
Denmark, Vesterbrogade 191, 1800 Frederiksberg, Denmark**

Tel: + 4570137014 / Fax: + 4570127010

Email: mikkelsen@bloddonor.dk

Federazione Internazionale della Croce Rossa e delle Associazione Affini (IFRCRCS)

**Mr Peter Carolan, Senior Officer,
Case Postale 372, 1211 Geneva 19, Switzerland**

Tel: + 41227304222

Fax: + 41227330395

Email: carolan@ifrc.org

Societa' Internazionale per la Trasfusione del Sangue (ISBT)

**Dr Paul Strengers, Secretary General,
PO Box 9190, NL 1006 AD Amsterdam,
The Netherlands**

Tel: 31205123212 / Fax: 31205123560

Email: p_strengers@clb.nl

Riferimenti bibliografici del Capitolo 4: Ferrochelazione

- 1a. Victor A Hoffbrand and Beatrix Wonke "Long-term Deferiprone Chelation therapy" in Iron Chelation therapy Advances in experimental medicine and Biology" Vol 509 pages 127-139.
- 1b. Lisa J Anderson, Beatrix Wonke, Emma prescot, Sally Holdan, J. Malcolm Walker, Duddley J. Pennell "Comparison pf effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardia iron concentrations and ventricular function in beta thalassaemia" The Lancet vol 360. August 17, 2002.
2. Grady Rw, Berdoukas Va, Giardina Pj, "Iron Chelators: combined therapy could be a better approach Blood 1998; suppl. 1. P + 2:16b
3. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Di Palma A, Vullo C, Tricta F, Safety profile of the iron chelator Deferiprone: a multicentre study." Br. J. Haematol 2000; 108, 305-312.
4. Olivieri NF, Brittenham GM, Mc Laren CE, Templeton DM, Cameron RG KA, "Long-term safety and effectiveness of iron chelation therapy with Deferiprone in thalassaemia major". N Engl J Med 1998: 339, 417 - 423.
5. Ian R. Wanless, George Sweeney, Amar P. Dhillon, Maria Guido, Antonio Piga, Renzo Galanello, M. Rita Gamberini, Elias Schwarz and Alan R. Cohen: Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with Deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassaemia. Blood September 2002. Volume 100, number 5 pages 1566 - 1569.
6. A.V. Hoffbrand, A. Cohen, C. Hersko Role of Deferiprone in Chelation Therapy for transfusional iron overload" Blood March 13, 2003
7. Review John B Porter "Practical Management of Iron Chelation" British Journal of Haematology 2001, 115, 239-252
8. Lancet 2003; 361:1597 - 1602

Ringraziamenti

Abbiamo cercato di riportare l'esatta provenienza di tutte le illustrazioni utilizzate in questo libro, ma anche di evidenziare o citare tutte le persone che hanno contribuito alla sua realizzazione fornendo immagini, tabelle e figure. Qualora vi fosse qualche omissione la Federazione Internazionale Talassemia e l'autrice saranno lieti di inserire il giusto riconoscimento nelle successive edizioni di questo testo.