

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Gennaio 2006

numero 1

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

 β -talassemia

G. Bartolozzi

*Membro della commissione nazionale vaccini***Indirizzo per corrispondenza:** bartolozzi@unifi.it

La β -talassemia è una malattia, su base ereditaria, causata da un difetto quantitativo nella produzione di emoglobina. In pratica essa è causata da una diminuzione nella produzione di catene β dell'emoglobina, che colpisce gran parte degli organi e si associa a un'elevata morbilità e letalità.

E' diffusa in tutto il mondo e il nostro Paese, insieme alla Grecia, è quello più gravemente colpito: si pensa che in Italia vi siano circa 2 milioni di portatori della tara talassemica.

La malattia, allo stato omozigote, venne riconosciuta a Chicago da Cooley (di cui porta il nome) fra gli italiani emigrati negli Stati Uniti. Una recente revisione (**Rund D, Rachmilewitz E. β -talassemia. N Engl J Med 2005, 353:1135-46**), completa e aggiornatissima, offre l'occasione per tornare a parlare di questa importante malattia.

La talassemia è l'alterazione genetica più diffusa nel mondo: il 4,84% della popolazione mondiale presenta una variante dell'emoglobina, mentre 1,67% è eterozigote per la β -talassemia e la β -talassemia, l'1,92% è portatore dell'emoglobina S (drepanocitosi), lo 0,95% dell'emoglobina E e lo 0,29% dell'emoglobina C. Da questo consegue che un bambino che nasca con alterazioni dell'emoglobina, compresi gli omozigoti e gli eterozigoti per β -talassemia e la β -talassemia, corrisponde al 2,4 per 1000 nascite, di cui l'1,96 ha falcizzazione (emoglobina S) e lo 0,44 ha una talassemia.

ALTERAZIONI MOLECOLARI E CELLULARI

La β -talassemia è causata da una delle oltre 200 mutazioni puntiformi e raramente da una delezione. Poiché di essa fanno parte molte alterazioni genetiche, che colpiscono in modo diverso la sintesi delle catene globiniche, il quadro clinico della talassemia è clinicamente molto eterogeneo. Tuttavia i soli fattori genetici non sono sufficienti per spiegare l'evidente variabilità clinica, per cui si ritiene che esistano altri fattori che agiscano a carico di altri geni: la differenza fra genotipi e fenotipi è particolarmente evidente nella talassemia intermedia e nella talassemia con emoglobina E (si tratta di un'emoglobina, frequente soprattutto in Tailandia, in cui nella β -catena una lisina è stata sostituita dall'acido glutammico in posizione 26).

L'emolisi e l'eritropoiesi inefficace causano ambedue l'anemia, presente nella talassemia: questi due meccanismi patogenetici differiscono come intensità nelle diverse forme di anemia.

Il midollo osseo dei pazienti con talassemia contiene da 5 a 6 volte il numero di eritroblasti che si trova nel midollo di soggetti sani, mentre il numero delle cellule in apoptosi è 15 volte più alto del normale negli eritroblasti appartenenti allo stadio policromatofilo e ortocromatico. L'accelerata apoptosi, la causa principale dell'eritropoiesi inefficace, è determinata dalla presenza in eccesso di depositi di β -catene negli eritroblasti. L'accelerazione dell'apoptosi è associata a un aumento dell'esposizione extracellulare alla fosfatidilserina, un importante segnale per la rimozione della cellula da parte dei macrofagi attivati, il cui numero è aumentato nel midollo osseo dei talassemici (vedi *Figura 1*).

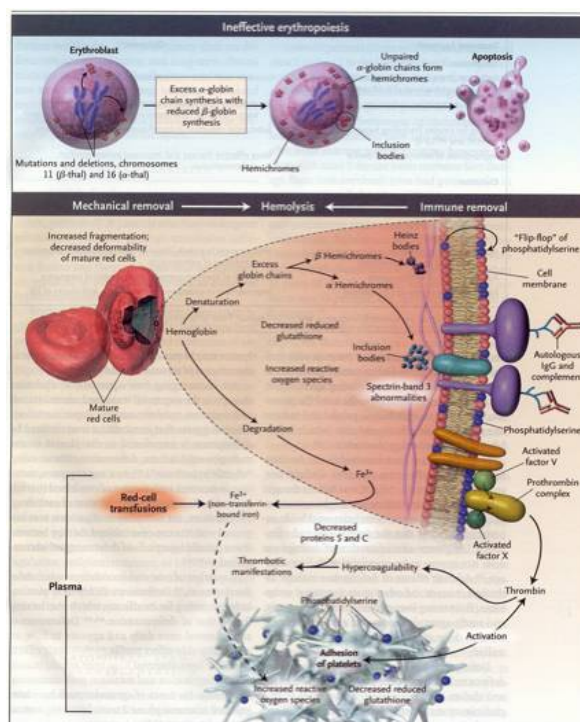


Figura 1 – Fisiopatologia dell'emolisi e della ipercoagulazione nella talassemia (Rund D, Rachmilewitz E, 2005).

L'ossidazione dell'emoglobina alfa porta alla formazione di emicromi, il cui tasso di formazione determina il tasso di emolisi. Poiché gli emicromi di alfa catene si formano più facilmente di quelli di catene beta o gamma, la betatalassemia è clinicamente molto più grave della alfa-talassemia. Gli emicromi si legano e modificano molti componenti della membrana del globulo rosso maturo. Dopo la precipitazione degli emicromi e la disintegrazione dell'eme, sono liberati composti contenenti ferro tossico, non legato alla transferrina. Il ferro libero catalizza la formazione di composti di ossigeno attivo. L'ossidazione da parte del ferro delle proteine della membrana e la formazione di antigeni della "senescenza" del globulo rosso, come la fosfatidilserina, rendono rigido e deformato il globulo rosso talassemico, che si aggrega e viene rimosso prematuramente. La fosfatidilserina è anche coinvolta nell'attivazione del sistema della coagulazione.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E TRATTAMENTO

Anemia e terapia trasfusionale

Per mantenere e migliorare la crescita e lo sviluppo del bambino è necessario eseguire una terapia trasfusionale regolare per tenere i livelli di emoglobina almeno al di sopra dei 9-10 g/dL: in tal modo si riduce l'epatosplenomegalia, dovuta anche all'eritropoiesi extramidollare, e le deformità ossee.

Endocrinopatie e malattie ossee

Alterazioni della crescita ed endocrinopatie, specialmente ipogonadismo, sono aspetti comuni della talassemia (Figura 2).

Le manifestazioni dell'anemia cronica e quelle del carico di ferro sono più comuni nei pazienti di età più avanzata o in quelli nei quali la terapia chelante è stata insufficiente. Il trat-

tamento con ormone della crescita ha avuto un risultato variabile. L'ipogonadismo ipogonadotropo determina l'infertilità, ma può essere corretto con l'uso di preparati ormonali nei soggetti di sesso maschile. Un piccolo numero di soggetti di sesso femminile, inclusi quelli con talassemia major o talassemia intermedia, sono capaci di entrare in stato di gravidanza, sia spontaneamente (grazie a un'adeguata terapia chelante) sia con l'applicazione di tecniche di riproduzione assistita. La gravidanza in genere si svolge normalmente, se la funzione cardiaca è buona.

Considerevoli conseguenze nei pazienti più avanti con l'età sono legate all'osteopenia e all'osteoporosi, che spesso si accompagnano a dolori ossei e a fratture. La loro patogenesi è complessa e multifattoriale. L'espansione del midollo osseo, dovuta all'eritropoiesi inefficace, alle alterazioni endocrine e alle complicazioni, legate al trattamento, è un fattore importante nella genesi della sofferenza dell'osso. Una vigorosa chelazione si associa spesso a displasia ossea, associata a deferoxamina, tanto da rallentare la velocità di crescita nei bambini: essa può essere solo parzialmente reversibile.

Il trattamento delle lesioni ossee richiede un accurato monitoraggio della chelazione, una regolamentazione degli stili di vita (aumentato introito di calcio, attività fisica e completa astensione dal fumo), la terapia ormonale e la somministrazione di vitamina D. La somministrazione di bifosfonati, inibitori degli osteoclasti, determina una riduzione del riassorbimento dell'osso e può meritare di essere provata, ma sono necessari ulteriori studi prima che essa entri nell'uso routinario.

SOVRACCARICO DI FERRO, PATOGENESI, VALUTAZIONE E TERAPIA

Il sovraccarico di ferro è il principale responsabile della letalità e della morbilità per talassemia. I depositi di ferro avvengono nei visceri (principalmente nel cuore, nel fegato e nelle ghiandole endocrine), determinando un danno tissutale e infine una disfunzione e un'insufficienza d'organo (Figura 2). Le conseguenze cardiache infine sono la causa principale di morte. Vi contribuiscono il sovraccarico trasfusionale di ferro e l'eccessivo assorbimento intestinale. E' infatti un paradosso

che continui un eccessivo assorbimento di ferro dall'intestino, nonostante il forte aumento del ferro totale nell'organismo.

L'**epcidina** è un piccolo peptide che inibisce l'assorbimento di ferro nel tenue. I livelli di epcidina aumentano di regola quando i depositi di ferro sono elevati. Ma i livelli di epcidina sono inappropriatamente bassi nei pazienti con talassemia intermedia e in quelli con talassemia major. E' probabile che la presenza di un fattore umorale inibisca l'RNA messaggero dell'epcidina. Questi rilievi suggeriscono che la somministrazione di epcidina o di agenti che ne aumentino l'attività sarebbe utile per inibire l'assorbimento del ferro.

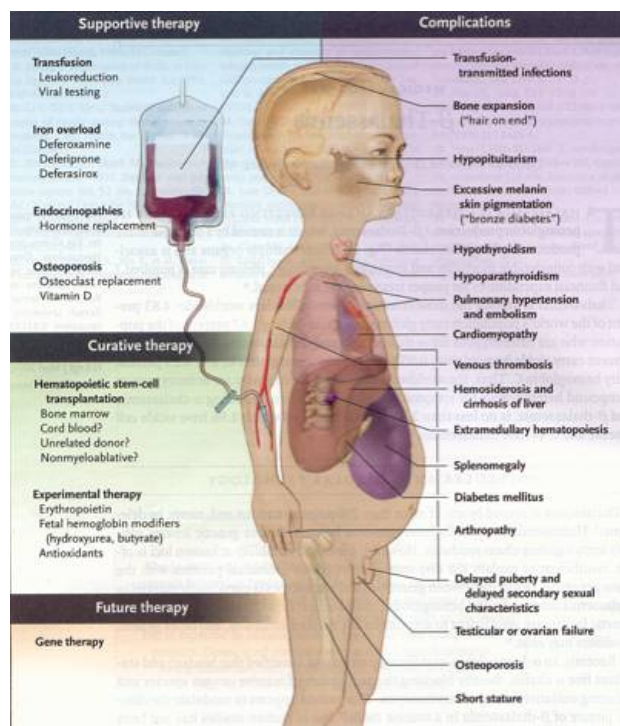


Figura 2 – Quadro clinico della talassemia; trattamento e sue complicanze (Rund D, Rachmilewitz E, 2005).

L'anemia, dovuta alla talassemia, può essere grave: essa si accompagna a eritropoiesi inefficace, con espansione ossea ed ematopoiesi extramidollare nel fegato, nella milza e in altre sedi (in sede paravertebrale). La terapia con le trasfusioni, che rappresenta il trattamento principale, porta a uno sviluppo normale e sopprime l'eritropoiesi inefficace. Il carico di ferro deriva sia dalla emosiderosi trasfusionale, che dall'eccessivo assorbimento di ferro dall'intestino. Il ferro si deposita nel cuore, nel fegato, e nelle ghiandole endocrine, determinando danni evidenti a carico di questi organi, con variabile insufficienza ghiandolare. La più grave conseguenza del carico di ferro si manifesta a carico del cuore, con una forte cardio-tossicità, per la quale si rende necessaria la chelazione. La talassemia può essere curata con il trapianto di midollo osseo. Nel futuro saranno disponibili altre terapie (modificato-

ri dell'emoglobina fetale, antiossidanti, terapia genica e altri trattamenti molecolari).

Misurazioni accurate dei depositi di ferro sono essenziali per la valutazione e la conduzione della terapia chelante. L'indicatore migliore è la determinazione della ferritina: livelli di ferritina al di sotto dei 2.500 ng/mL si associano a un miglioramento della sopravvivenza, senza complicazioni cardiache. Ma è difficile raggiungere questi livelli, quando vi sia una malattia del fegato. Tralasciando la biopsia del fegato perché invasiva, oggi si preferisce la misurazione dei depositi epatici di ferro con la tecnica della susceptometria magnetica, che permette valutazioni addirittura migliori del dosaggio del ferro nella biopsia. Ma per ora questa tecnica viene eseguita solo in 4 centri in tutto il mondo.

Tabella 1 – Genetica e manifestazioni cliniche delle più comuni sindromi della β -talassemia

Quadri	Tratto talassemico	Talassemia intermedia	Talassemia major	Talassemia emoglobina E
--------	--------------------	-----------------------	------------------	-------------------------

Genetica	Una mutazione su un gene della β -globina	I due geni della β -globina presentano la mutazione della talassemia, in almeno uno dei quali è lieve; una mutazione della β -globina in combinazione con un eccesso di geni della α -globina (più rara)	Due geni di β -globina con una grave mutazione talassemica	Un gene della β -globina con una mutazione talassemica (lieve o grave) in combinazione con un gene della β -globina, recante la mutazione puntiforme dell'emoglobina E
Manifestazioni cliniche	Nessuna anemia o anemia lieve, con variabile microcitosi (MCV di 60 fL o più), non splenomegalia, non alterazioni ossee	Anemia da lieve a moderata; relativa indipendenza dalle trasfusioni: splenomegalia e deformità ossee; grado variabile di sovraccarico di ferro, dipendente dalla gravità dell'anemia e dalla richiesta di trasfusioni	Grave anemia, richiedente regolari trasfusioni fin dall'infanzia; splenomegalia e malattia ossea, dipendente dall'efficacia delle trasfusioni; grave sovraccarico di ferro	Anemia lieve o grave; relativa dipendenza dalle trasfusioni; splenomegalia e deformità ossee; vario grado di sovraccarico di ferro, dipendente dalla gravità dell'anemia e dalla richiesta di trasfusioni
Gravità	Asintomatico	Da forme asintomatiche a forme gravemente sintomatiche	Richiesta di cure di sostegno per tutta la vita	Da forme asintomatiche a forme gravemente sintomatiche
Miglioramento dei fattori genetici	Presenza anche di α -talassemia	Presenza anche di α -talassemia; elevata quantità di HbF.	Presenza anche di α -talassemia; elevazione della HbF	Lieve mutazione β -talassemica; insieme ad α -talassemia; elevazione della HbF
Aggravamento dei fattori genetici	Eccesso di geni della α -globina	Eccesso di geni di α -globina (5 o più)	Non conosciuto	Mutazione grave β -talassemica

Purtroppo la valutazione dei depositi cardiaci di ferro non può essere fatta solo sulla base della concentrazione di ferro nel fegato, dei livelli di ferritina o di ambedue. La valutazione dei depositi di ferro nel cuore è particolarmente difficile: è in studio una modificazione della risonanza magnetica.

A parte i danni legati ai depositi di ferro nei tessuti, il ferro stesso è altamente tossico perché non è legato alla transferrina, perché è stata superata la sua capacità legante. Il ferro libero catalizza la formazione di composti dell'ossigeno. Una frazione labile di ferro nel plasma può essere misurata direttamente e fornire utili indicazioni per il trattamento.

La terapia chelante raddoppia le aspettative di vita dei pazienti con talassemia major. La deferoxamina è il chelante più usato; tuttavia essa ha diversi inconvenienti:

- Necessita della via parenterale (dolorosa e perciò con bassa compliance)
- Presenta effetti collaterali
- È costosa

Il **Deferiprone**, un chelante da somministrare per bocca, dopo un'iniziale indecisione, è oggi considerato sicuro ed ef-

ficace. Mentre, come effetti collaterali, non ha conseguenze sul fegato, esso determina artralgia, nausea e altri sintomi gastro-intestinali. Determina inoltre fluttuazione nei livelli degli enzimi epatici, leucopenia e raramente agranulocitosi e deficienza di zinco. Il deferiprone d'altra parte ha dei vantaggi sulla deferoxamina:

- Penetra nella cellula attraverso la membrana
- Chela i composti tossici intracellulari dell'ossigeno
- Aumenta i livelli di emoglobina
- Riduce di conseguenza le richieste di trasfusione

È più efficace della deferoxamina nella rimozione del ferro miocardico.

Nuovi incoraggianti prospettive si ricavano dall'uso contemporaneo di deferoxamina e di deferiprone: il ferro intracellulare, chelato dal deferiprone, passa nel plasma dove è presente un ancora più forte chelante, la deferoxamina, per cui viene eliminata con le urine una maggiore quantità di ferro.

Altri chelanti e altre tecniche di dosaggio del ferro intracellulare sono in preparazione.

Tabella 2 – Miglioramenti nella cura della β -talassemia

Trattamento	Esito
Trasfusione -definizione di limite al di sopra del quale è necessaria una trasfusione (9-10 g/dL invece di 10-12). -uso di tecnica per l'allontanamento dei globuli bianchi -ricerca dei virus nel sangue da trasfondere (HBV, HCV, HIUV, HTLV-1) -impianto di un dispositivo per l'accesso venoso	-minor sovraccarico di ferro e di allo-immunizzazione -minori reazioni febbrili non emolitiche da trasfusione, minor trasmissione di citomegalovirus, minore allo-immunizzazione -sostanziale riduzione delle infezioni trasmesse con la trasfusione -trattamento più efficace e migliore comfort e accettazione da parte del paziente
Chelazione -ricerca della dose di deferoxamina -sviluppo di chelanti orali e di terapia combinata di chelazione-	-minori effetti collaterali (sordità, displasia ossea) -migliori accettabilità ed efficacia
Sostegno endocrino -somministrazione di ormoni di sostituzione (sessuali, tiroidei, e della crescita) -somministrazione di sostanze atte alla fertilità -somministrazione di inibitori degli osteoclasti	-miglioramento nella crescita, sviluppo e maturazione sessuale; prevenzione dell'osteoporosi -induzione della spermatogenesi; raggiungimento della gravidanza -miglioramento della osteopenia, osteoporosi e della qualità della vita