

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Ottobre 1999

numero 8

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Le β -talassemie

Le b-talassemie hanno rappresentato per la pediatria di qualche decina di anni fa, e in parte lo sono ancora, uno dei più importanti problemi di patologia.

Noi pediatri italiani abbiamo il grande rimpianto di non aver riconosciuto per primi la malattia e di aver lasciato che il dottor Thomas Cooley nel 1925 la descrivesse in bambini di origine italiana, portatori di una forte splenomegalia e di lesioni ossee. I nostri vecchi pediatri, di fronte a casi del genere, e ce ne dovevano essere a centinaia, se non a migliaia in alcune Regioni d'Italia, pensavano alla sifilide, al morbo di Banti, alle anemie splenomegaliche aspecifiche, all'ittero di Rietti-Greppi-Micheli, ma si lasciavano sfuggire l'essenza del problema, perché non riflettevano a sufficienza sui dati epidemiologici, sull'ereditarietà e sull'individualità del quadro clinico. Sono stati necessari 50 e più anni perché i pediatri italiani si riappropriassero di questa patologia (soprattutto Cao, 1988; Cao et al., 1998) e tracciassero la strada che ha portato al trapianto di midollo osseo (Lucarelli et al, 1997; Angelucci et al, 1997).

EPIDEMIOLOGIA

La talassemia (T) è una malattia su base ereditaria, di tipo autosomico recessivo, diffusa in tutto il mondo, e, per quanto ci riguarda, concentrata soprattutto sulle coste del Mediterraneo (nelle Regioni come la Sicilia, la Calabria, la Sardegna e l'Emilia Romagna). Per le forti trasmissioni interne, oggi essa è diffusa praticamente in tutte le parti d'Italia.

La frequenza del gene patologico è molto elevata e può essere presente in qualche area anche nel 10% della popolazione: complessivamente in Italia viene calcolato che ci siano 2 milioni di eterozigoti. Viene oggi ritenuto che la diffusione della T sia legata al vantaggio che l'eterozigote presenta nei confronti della malaria da *Plasmodium falciparum*; la selezione naturale attraverso decine di migliaia di anni ha portato all'attuale distribuzione (Pattanapanyasat et al., 1999). Nelle diverse popolazioni la T ha avuto un'origine indipendente, come è dimostrato dalle numerose diverse mutazioni, caratteristiche di ogni popolazione.

PATOLOGIA MOLECOLARE

I geni che regolano la sintesi della b-globina sono tutti sul braccio corto del cromosoma 11 e sono formati da circa

60.000 basi di nucleotidi. La b-talassemia si manifesta clinicamente, nel corso del primo anno di vita, quando si riduce la sintesi dell'emoglobina fetale (HbF), senza che l'HbF venga rimpiazzata, come di norma, dall'emoglobina A1.

Per la b-talassemia sono state riscontrate oltre 200 mutazioni, per la gran parte piccole sostituzioni di nucleotidi e solo talvolta di delezioni.

Qualunque sia il tipo di mutazione, le conseguenze possono essere fondamentalmente di due tipi:

- non c'è per niente sintesi della catena della b-globina (b^0 -talassemia) o
- esiste una riduzione della sintesi (b^+ -talassemia)

Il quadro clinico è strettamente correlato all'una o all'altra situazione.

CAUSE DELL'ANEMIA

Nelle b-talassemie non trattate, l'eritropoiesi può aumentare anche di 30 volte in confronto al normale, ma in più del 95% di essa si tratta di un'eritropoiesi inefficace, cioè della morte del globulo rosso, quando ancora non ha lasciato il midollo osseo. La causa dell'inefficacia dell'eritropoiesi risiede in un numero elevato di effetti dannosi, dovuti all'eccesso di catene globiniche a, che rimangono libere nel globulo rosso, non potendosi unire alle catene b, che sono mancanti o in numero ridotto. La splenomegalia, conseguente all'aumento dell'attività emocateretica della milza, contribuisce all'aggravamento dell'anemia. L'attività eritropoietica, sotto lo stimolo dell'aumentata secrezione di eritropoietina, sintetizzata dal rene in risposta all'anemia, è enormemente accentuata ed è la responsabile dei focolai di eritropoiesi extramidollare nel torace, nella regione paraspinale e nei parenchimi; l'eritropoiesi extramidollare è d'altra parte responsabile della presenza di eritroblasti nel sangue circolante, perché la soglia, che ne impedisce il passaggio in circolo, è presente solo nel midollo osseo e non a livello dei focolai di eritropoiesi extramidollare.

L'espansione del midollo, a livello delle ossa, porta d'altra parte alle deformità del cranio e della faccia, all'osteopenia e ai difetti focali di mineralizzazione (microfratture e osteomalacia). Infine l'iperplasia midollare porta a un aumento del riassorbimento di ferro e a una progressiva deposizione di ferro nei tessuti.

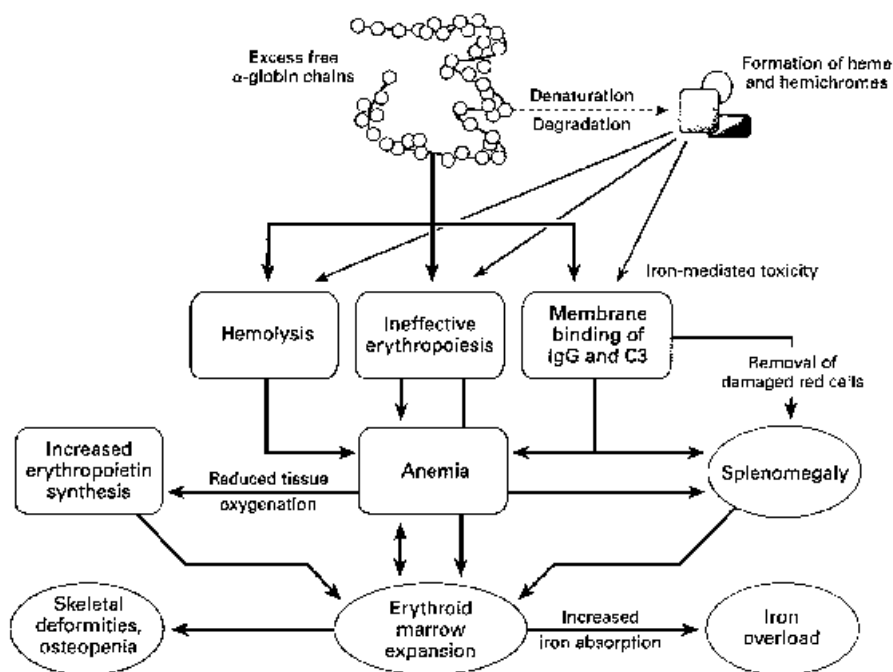


Fig 1: Effetti dell'eccesso di produzione delle catene α della globina

L'eccesso di catene globiniche α e dei loro prodotti di degradazione porta alla formazione di precipitati all'interno dei precursori del globulo rosso, con conseguenti difetti di maturazione ed eritropoiesi inefficace. All'anemia contribuisce l'emolisi, dovuta alla presenza d'inclusioni nei globuli rossi e alla sofferenza delle loro membrane, in seguito all'eccesso di catene globiniche α , aggregate fra loro, e ai loro prodotti di degradazione. L'anemia stimola la sintesi di eritropoietina con conseguente intensa proliferazione inefficace del midollo, che a sua volta determina deformità scheletriche e una grande varietà di alterazioni morfologiche e metaboliche. L'anemia è ulteriormente aumentata dall'emodiluizione, causata dal passaggio del sangue attraverso il midollo osseo espanso e attraverso la milza, aumentata di volume in seguito all'intrappolamento di enormi quantità di globuli rossi deformati. L'espansione del midollo osseo è alla base delle caratteristiche deformità del cranio e del volto, della grave osteopenia e dell'aumentato assorbimento di ferro.

(da Olivieri, 1999).

Accanto all'eritropoiesi inefficace, un'altra importante causa di anemia è l'indeformabilità dei globuli rossi, caratteristica della b-Talassemia (Dondorp et al, 1999).

L'ETEROGENEITÀ DEI GLOBULI ROSSI E LA PRODUZIONE DI EMOGLOBINA FETALE

Come abbiamo visto l'emoglobina fetale diminuisce progressivamente dopo la nascita, anche se una parte di essa continua a essere sintetizzata: questa ridotta quantità, presente in quantità diversa da un globulo rosso all'altro, non è affatto sufficiente per compensare la ridotta sintesi di HbA1. La sintesi di HbF può in qualche caso raggiungere i 2-4 g/dL a tutto vantaggio del piccolo paziente. Le diverse forme dei globuli

rossi, caratteristiche degli strisci dei bambini con talassemia major dipendono proprio dalla diversa quantità di HbF in essi contenuta, ma soprattutto dall'eccessiva quantità di catene globiniche α , spesso aggregate fra loro in tetrameri. L'eccessiva concentrazione di catene α e dei loro prodotti di degradazione portano a modificazioni della membrana e dello scheletro dei globuli rossi: la stessa struttura della **spectrina** risulta profondamente modificata.

Per far comprendere quanto alcuni pediatri italiani fossero lontani dalla giusta interpretazione dei meccanismi regolatori della sintesi dell'HbF, ricordo che una quarantina di anni fa vennero pubblicati, su una rivista pediatrica italiana, alcuni lavori sull'effetto delle radiazioni del midollo osseo in bambini con talassemia major, praticate allo scopo di abbassare la produzione di HbF, come se fosse questa la responsabile del quadro clinico da essi mostrato.

FORME CLINICHE

Oggi in seno alla b-talassemia si riconoscono 4 forme cliniche, di gravità crescente:

1) stato di portatore silente

2) **tratto talassemico**, caratterizzato da lieve anemia, ridotto volume cellulare medio, ridotta concentrazione media di Hb per cellula, aumentate concentrazioni di HbA2 (oltre il 3,5%). Questa forma e la precedente non si accompagnano ad alcun rilievo clinico, per cui sono spesso rilievi casuali nel corso di esami di laboratorio, eseguiti per altro scopo

3) **talassemia intermedia**, giunge all'attenzione del medico tardivamente e richiede solo di rado l'uso delle trasfusioni.

4) **talassemia major (o morbo di Cooley)**, giunge all'attenzione del medico precocemente, per lo più nel primo anno

di vita: in seguito questi pazienti sopravvivono solo grazie a numerose trasfusioni di sangue.

Il fenotipo può essere diverso a seconda del genotipo: per esempio una doppia ereditarietà per α e β -talassemia può ridurre le conseguenze dello sbilanciamento delle rispettive globine. Risultato analogo si verifica nella microdrepanocitosi, quando sia presente β -talassemia lieve e presenza di emoglobina S.

COMPLICAZIONI DELLA MALATTIA

Le conseguenze della β -talassemia allo stato omozigote sono molteplici e tutte di estrema importanza per il soggetto che ne sia affetto.

Di recente è stata sempre più spesso rilevata la presenza di deficit neurologici in bambini con β -talassemia, dovuti alla presenza di uno stroke emorragico cerebrale per fenomeni tromboembolici (Borgna-Pignatti et al., 1998; Incorpora et al., 1999).

Il sovraccarico di ferro dei tessuti rimane tuttavia la più importante complicazione della β -talassemia e rappresenta il principale obiettivo del trattamento.

Nei pazienti che non ricevono trasfusioni, l'aumento del ferro tissutale varia fra 2 e 5 g per anno, a seconda dell'espansione del tessuto eritroide. Ma se un paziente riceve regolari trasfusioni, al ritmo di una ogni 15-20 giorni, questa quantità può raddoppiarsi. L'accumulo di ferro è dovuto alla caratteristica del nostro organismo di trattenere ferro a qualsiasi costo: nel normale infatti il ferro non viene eliminato in quantità superiori a 1 mg al giorno, tanto quanto se ne assorbe. Ma se l'assorbimento è elevato, in seguito all'anemia, e se il ferro è introdotto nell'organismo con le trasfusioni, senza essere adeguatamente utilizzato per la sintesi di emoglobina, esso si accumula progressivamente nei vari tessuti.

Gli effetti tossici dell'accumulo del ferro, in mancanza di un'adeguata chelazione, già sono presenti nella prima decade di vita. Nel nostro organismo abbiamo una proteina (la transferrina), la cui funzione principale è il trasporto del ferro: quando il ferro è talmente abbondante da superare le sue capacità di trasporto, esso si accumula progressivamente in circolo, non legato alla transferrina, fino a promuovere la creazione di radicali liberi, che determinano effetti tossici a vari livelli. Sebbene il nostro organismo abbia molti sistemi enzimatici ad azione antiossidante (superossido-dismutasi, catalasi, glutatione perossidasi), quando il carico di ferro sia eccessivo, essi non sono più sufficienti a impedire il danno ossidativo, legato a questi prodotti.

In assenza di un'appropriata terapia chelante, l'accumulo di ferro è il responsabile della sofferenza progressiva e quindi della disfunzione di alcuni parenchimi: il primo luogo del cuore, ma anche del fegato e delle ghiandole endocrine. A carico del **cuore** si manifesta prima ipertrofia e poi dilatazione, con degenerazione delle fibre miocardiche e talvolta fibrosi. In soggetti non sottoposti a terapia chelante, ma trattati regolarmente con trasfusioni, quadri clinici di sofferenza cardiaca si manifestano dopo circa 10 anni dall'inizio della terapia trasfusionale e possono essere aggravati dalla miocardite e

dall'ipertensione polmonare. La sopravvivenza dei pazienti con β -talassemia è determinata dall'entità del sovraccarico di ferro nel cuore.

Un'altra possibilità di morte viene per questi pazienti anche dal sovraccarico di ferro del fegato, aggravato spesso dalla sovrapposizione di un'epatite B o C (Prati et al., 1998), in conseguenza delle numerose trasfusioni di sangue, alle quali vengono regolarmente sottoposti questi pazienti. Basta che siano passati due anni dall'inizio delle trasfusioni perché insorgano, a carico del fegato, un'eccessiva formazione di collagene e fibrosi portale. In assenza di terapia chelante la cirrosi si può sviluppare alla fine della prima decade di vita. Il rischio di danno epatico è aumentato quando la concentrazione di ferro superi i 7 mg per grammo di tessuto epatico, allo stato secco.

Sulle conseguenze del sovraccarico di ferro nelle **ghiandole endocrine** si sono soffermati, negli ultimi 10 anni, soprattutto ricercatori italiani (Italian Working Group, 1995, Caruso-Nicoletti et al., 1998). Le complicazioni endocrine sono più frequenti nei soggetti con talassemia major di maggiore età: ritardata maturazione sessuale (presente nel 50% dei soggetti, sia di sesso femminile che maschile), amenorrea secondaria (presente in circa un quarto dei soggetti di sesso femminile in età superiore ai 15 anni), diabete mellito (in circa il 5% degli adulti), sofferenze tiroidee, paratiroidi e surrenaliche.

Il sovraccarico di ferro può alla lunga determinare ipertensione polmonare, dilatazione del ventricolo destro e malattia polmonare in senso restrittivo.

PREVENZIONE E TRATTAMENTO

I programmi di screening, la prevenzione e la diagnosi prenatale hanno portato a una decisa riduzione della nascita di bambini con talassemia major, almeno nell'area del Mediterraneo (Cao et al., 1998). Gli screening si basano sull'abbassamento degli indici del volume cellulare medio (da ricordare che l'abbassamento dei valori del CMV si ritrova anche nell'anemia ferropriva, nella talassemia α e nell'avvelenamento cronico da piombo), del contenuto medio della concentrazione di Hb per globulo rosso e infine nell'aumento della concentrazione di HbA2: la percentuale di HbA2 ($>3,5\%$) è aumentata anche in presenza di deficienza di ferro (Madan et al., 1998). La diagnosi prenatale, inizialmente basata sui campioni di sangue fetale e sulla valutazione della sintesi delle catene emoglobiniche nel sangue fetale, è oggi soprattutto eseguita sull'esame del DNA fetale, ottenuto dai campioni di villi coriali.

Le trasfusioni di globuli rossi

La decisione di quando iniziare il trattamento cronico trasfusionale è sempre abbastanza difficile, perché non esiste un unico parametro di valutazione: essa si basa essenzialmente sulla presenza e la gravità dei sintomi e dei segni di anemia, compreso il ritardo di sviluppo e di crescita.

Gli scopi della trasfusione sono molteplici:

- correggere l'anemia
- sopprimere l'eccesso di eritropoiesi e limitarne le conseguenze

- inibire l'aumento dell'assorbimento del ferro, legato all'anemia

Fino a una decina di anni fa, la tendenza era verso "l'ipertrasfusione", che purtroppo si associava a un aumento del sovraccarico di ferro. Oggi la tendenza generale di tutti i centri è di non superare i 9,5 g/dL di Hb: questi livelli comportano un'adeguata soppressione dell'attività del midollo osseo e hanno una relativamente bassa percentuale di accumulo di ferro.

La deferoxamina

L'impiego della deferoxamina (D), l'unico agente chelante del ferro in commercio in Italia, è risultato decisivo per la prognosi dei pazienti con talassemia major. E' stato osservato che l'impiego di dosi adeguate di deferoxamina prevengono la morte precoce per insufficienza cardiaca, perché permettono di mantenere la concentrazione di ferro nel fegato al di sotto dei 15 mg/g di fegato allo stato secco, livello al di sotto del quale è notevolmente ridotto il rischio di malattia clinica. La D, secondo i moderni regimi d'impiego, rende vicine al normale le concentrazioni di ferro del fegato e arresta la progressione della fibrosi epatica verso la cirrosi.

Una riduzione del sovraccarico di ferro, ha effetti favorevoli anche sulla funzionalità delle ghiandole endocrine e quindi indirettamente sulla maturazione sessuale. La D previene anche il diabete mellito, ma non ha alcun effetto quando questo si sia già instaurato.

Nella pratica clinica fino a oggi la valutazione del sovraccarico di ferro veniva fatto sulla base della determinazione della ferritina sierica, ma chi si è interessato di questo argomento sa quanto siano fallaci i dati della ferritinemia e come questi siano influenzabili dalla funzionalità del fegato e da altri fattori. Per avere un'idea precisa della concentrazione di ferro nei tessuti è necessario invece valutarne i livelli sopra un frammento di tessuto epatico, ottenibile con una biopsia.

Una metodica molto meno invasiva, e altrettanto valida, è la determinazione della concentrazione di ferro nel fegato, mediante la **susceptometria magnetica**, disponibile al momento attuale sono in due centri USA. La più comune tecnica della RM non si è dimostrata utile per la determinazione del ferro epatico.

Il trapianto di midollo osseo

Il trapianto di midollo osseo da donatori HLA-identici è stato eseguito in tutto il mondo in oltre 1.000 pazienti con grave β-talassemia (Giardini, 1997). I bambini, che non presentino fattori di rischio, come una grave epatomegalia, una fibrosi portale e l'inefficacia della terapia chelante, hanno una probabilità di successo di oltre il 90%, almeno nei 3 anni dopo il trapianto. In quelli che hanno i 3 fattori di rischio sopra ricordati (si tratta quasi esclusivamente di adulti), il successo raggiunge ugualmente il 60%.

L'eritropoietina

L'uso dell'eritropoietina nella talassemia major si accompagna a un'aumentata sintesi di catene γ e quindi di emoglobina F: il fattore limitante è rappresentato dall'alto costo (Rachmilewitz et al., 1998).

TERAPIE SPERIMENTALI

Qualche anno fa venne proposto un nuovo chelante, che aveva il grande vantaggio di essere somministrabile per bocca, il **deferiprone**. Purtroppo le attese vennero deluse, perché il deferiprone non ha dimostrato di controllare adeguatamente i depositi di ferro e inoltre perché esso può determinare o aggravare la fibrosi epatica (Olivieri et al., 1998).

Un'altra strada, seguita per migliorare la prognosi dei pazienti con talassemia major è quella di **potenziare la sintesi dell'HbF** (proprio il contrario di quello che faceva quel pediatra di una quarantina di anni fa): anche in questo caso alle prime speranze hanno seguito profonde delusioni.

Anche la **terapia genica** non ha portato per ora ad alcun successo pratico.

Bibliografia

- Angelucci E, Giardini C, Brittenham GM, Lucarelli G - Hepatic iron concentration and body iron stores determined by quantitative phlebotomy in patients cured of thalassemia major by bone marrow transplantation - Blood 90, Suppl1, 265a, 1997
- Borgna-Pignatti C, Carnelli V, Caruso V et al - Thromboembolic events in beta-thalassemia major: an Italian multicenter study - Acta Haematol 99, 76-9, 1998
- Cao A - "Diagnosis of beta-thalassemia intermedia at presentation". In S. Fucharoen, Thalassemia: pathophysiology and management. Part B, Vol. 23, New York, AL Liss 219-26, 1988
- Cao A, Galanello R, Rosatelli MC - Prenatal diagnosis and screening of the hemoglobinopathies. Ballieres Clin Haematol 11, 215-38, 1998
- Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Capra M et al - Short stature and body proportion in thalassaemia - J Pediatr Endocrinol Metab 11, Suppl 3, 811-6, 1998
- Dondorp AM, Chotivanich KT, Fucharoen S et al - Red cell deformability, splenic function and anemia in thalassemia - Br J Haematol 105, 505-8, 1999
- Giardini C - Treatment of beta-thalassemia - Curr Opin Hematol 4, 79-87, 1997
- Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major - Clin Endocrinol 42, 581-6, 1995
- Incorpora G, Di Gregorio F, Romeo MA et al - Focal neurological deficits in children with beta-thalassemia major - Neuropediatrics 30, 45-8, 1999
- Lucarelli G, Giardini C, Angelucci E - Bone marrow transplantation in thalassemia, in JN Winter, Blood stem cell transplantation, Boston, Kluwer Academic 1997, 305-15
- Madan N, Sikka M, Sharma S, Rusia U - Phenotypic expression of hemoglobin A2 in beta-thalassemia trait with iron deficiency - Ann Hematol 77, 93-6, 1998
- Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE et al - Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major - N Engl J Med 339, 417-23, 1998

- Olivieri NF - The β -thalassemias - N Engl J Med 341, 99-109, 1999
- Pattanapanyasat K, Yongvanitchit K, Tongtawe P et al – Impairment of *Plasmodium falciparum* growth in thalassemic red blood cells: further evidence by using biotin labeling and flow cytometry - Blood 93, 3116-9, 1999
- Prati D, Zanella A, Farma E et al – A multicentric prospective study on the risk of acquiring liver disease in anti-hepatitis C virus negative patients affected from homozygous β -thalassemia – Blood 92, 34670-4, 1998
- Rachmilevitz EA, Aker M – The role of recombinant human erythropoietin in the treatment of thalassemia – Ann N Y Acad Sc 850, 129-38, 1998