

LINEE GUIDA
PER IL TRATTAMENTO
CLINICO DELLA
TALASSEMIA
2^a EDIZIONE AGGIORNATA

Dedica

Gli autori dedicano questo libro a George, Ahmad, Giovanna, Nicos, Meigui, Sumitra, Christine, Quan-Minh, Hamid, Pranee, Eduard, Karim, e a tutti gli altri pazienti affetti da talassemia, che non sono più con noi, ma la cui volontà e la determinazione a vivere hanno ispirato ricercatori ed operatori sanitari di tutto il mondo per promuovere la conoscenza scientifica e la qualità delle cure.

È nostra fervida speranza che questo libro possa servire non solo come un manuale per la promozione della gestione clinica, ma anche come uno strumento per migliorare la comunicazione e la collaborazione tra tutti i pazienti, i genitori, gli operatori sanitari e gli altri che stanno facendo ogni sforzo per raggiungere lo stesso scopo, stabilire il controllo efficace della talassemia e la promozione di eguale accesso alla qualità delle cure per ogni paziente con talassemia.

EDITORI E AUTORI:

Maria-Domenica Cappellini, MD – Professor, Centro Anemie Congenite, Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, University of Milan, Italy

Alan Cohen, MD – Professor of Paediatrics, University of Pennsylvania, School of Medicine, USA

Androulla Eleftheriou, PhD – Ex-Director of the Virus Reference Laboratory, Ministry of Health Cyprus, Executive Director – Thalassaemia International Federation

Antonio Piga, MD – Professor, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università degli Studi di Torino, Italy

John Porter, MD – Professor, Department of Haematology, University College, London, UK

Ali Taher, MD – Professor Medicine – Hematology & Oncology, Department of Internal Medicine, American University of Beirut Medical Center, Beirut Lebanon

AUTORI DI CAPITOLI:

Athanasios Aessopos, MD – Professor of Cardiology, First Department of Internal Medicine, University of Athens – "Laiko" General Hospital, Athens, Greece

Emanuel Angelucci, MD – Professor of Haematology, U.O. Ematologia Ospedale Oncologico "Armando Businco", Cagliari, Italy

Michael Antoniou, PhD – Division of Medical & Molecular Genetics, GKT School of Medicine, Guy's Hospital, London, UK

Ratna Chatterjee, MD – Consultant/Senior Lecturer in Reproductive Health, University College London, London, UK

Demetrios Farmakis, MD – First Department of Internal Medicine, University of Athens – "Laiko" General Hospital, Athens, Greece.

Susan Perrine, MD – Director of Haemoglobinopathy/Thalassaemia Research Unit, Professor of Paediatrics – Medicine Pharmacology and Experimental Therapeutics Boston, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

Vicenzo De Sanctis, MD – Professor of Paediatric Endocrinology, Divisione Pediatrica Azienda Ospedaliera – Archispedale S. Anna, Ferrara, Italy

Malcolm John Walker, MD – Consultant Cardiology – Hatter Institute, Cecil Fleming House, University College London Hospital, London, UK

EDITORE COORDINATORE:

Androulla Eleftheriou, BSc, MSc, PhD, DipMgt

CONTRIBUTI:

Constantina Politis, MD – Associate Professor, Director of the 3rd Reg. Blood Transfusion Centre, 'George Gennimatas' General Hospital, Athens, Greece

Ala Sharara, MD – Professor, Director of Division of Gastroenterology, American University of Beirut Medical Center Endoscopy Unit, Beirut, Lebanon

Nicos Skordis, MD – Consultant of Paediatric Endocrinology, Department of Paediatrics, Thalassaemia Centre, Makarios III Hospital, Ministry of Health Cyprus, Nicosia, Cyprus

Ersi Voskaridou, MD – Director of the Thalassaemia Unit and WHO Collaborating Centre, Geniko Laiko Nosokomio Athinon, Greece

RINGRAZIAMENTI:

La Federazione Internazionale Talassemia desidera esprimere il più sincero apprezzamento e gratitudine alla **Dr Helen Perry** - editore, al **Dr Michael Angastiniotis** - Medical Advisor Federazione Internazionale Talassemia e al **Dr Matheos Demitriades** - coordinatore dei progetti della Federazione Internazionale Talassemia per il loro notevole contributo alla realizzazione di questo libro e alla **Dr Anna Meo** - Medico Collaboratore Federazione Internazionale Talassemia, per il suo rilevante contributo alla realizzazione della traduzione italiana di questo libro.

Contenuti

Prefazione	8
Introduzione	11
Prefazione all'Edizione Italiana	15
CAPITOLO 1 Basi Genetiche e Fisiopatologia	16
CAPITOLO 2 Terapia Emotrasfusionale nella β -Talassemia Major	22
CAPITOLO 3 Sovraccarico di Ferro	35
CAPITOLO 4 Complicanze Endocrine nella β -Talassemia Major	69
CAPITOLO 5 Trattamento della Fertilità e Gravidanza nella β -Talassemia Major	76
CAPITOLO 6 Diagnosi e Trattamento dell'Osteoporosi nella β -Talassemia Major	85
CAPITOLO 7 Trattamento delle Complicanze Cardiache nella β -Talassemia Major	98
CAPITOLO 8 Il Fegato nella Talassemia	112
CAPITOLO 9 Infezioni nella Talassemia Major	122
CAPITOLO 10 Splnectomia nella β -Talassemia	116

CAPITOLO 11	127
Talassemia Intermedia e HbE	
CAPITOLO 12	138
Trapianto di Cellule Staminali	
CAPITOLO 13	142
Approcci Alternativi per il Trattamento della Talassemia	
CAPITOLO 14	145
Terapia Genica: Stato Attuale e Prospettive Future	
CAPITOLO 15	148
Supporto Psicosociale nella Talassemia	
CAPITOLO 16	155
Cure Generali e Stile di Vita nella Talassemia	
CAPITOLO 17	161
Organizzazione e Programmazione di un Centro di Talassemia	
CAPITOLO 18	165
Dilemmi Diagnostici nella Talassemia	
Riferimenti Bibliografici	176
Curve di Crescita	194
Indice	198
Note Informative sulla Federazione Internazionale Talassemia (TIF)	204

Prefazione

La lotta contro la talassemia è entrata in una fase nuova ed entusiasmante, con importanti progressi intesi a migliorare drasticamente la cura del paziente. In questa lotta, la Federazione Internazionale Talassemia (TIF) rimane fedele al suo obiettivo: garantire la parità di accesso alla qualità delle cure sanitarie per ogni paziente con talassemia in tutto il mondo. Questo libro è uno strumento fondamentale nel raggiungimento di questo obiettivo.

Scritto da alcuni tra gli esperti più autorevoli a livello mondiale dei disturbi dell'emoglobina, questa seconda edizione completamente aggiornata delle *Linee Guida per il Trattamento Clinico della Talassemia*, fornisce agli operatori sanitari una guida chiara e completa per il trattamento ottimale della talassemia, basata su evidenze scientifiche, studi clinici e osservazioni. Le informazioni qui esposte sono state riportate accuratamente da esperti consapevoli delle condizioni differenti in cui il personale medico è impegnato per il trattamento dei pazienti con talassemia. Pertanto questo libro si prefigge di fornire una guida completa per il trattamento a cui ogni paziente ha diritto ovunque, compreso l'accesso a quantità di sangue sufficiente e sicuro e alla terapia ferrochelante. Offre, inoltre, una revisione aggiornata sui progressi che hanno rivoluzionato la terapia ferrochelante e altre opzioni di trattamento come quella attesa da tempo della definitiva guarigione, come il trapianto di cellule staminali e la terapia genica.

Con il supporto di associazioni, di esperti dedicati e di operatori sanitari, di pazienti, di famiglie e di amici, la TIF focalizza tre categorie di progetti, ciascuno dei quali contribuisce al raggiungimento dei suoi obiettivi e alla realizzazione della sua missione:

I progetti della TIF mirano a promuovere e sostenere:

- Conoscenze sulla talassemia, sulla prevenzione e sulle cure;
- Ricerca focalizzata sul miglioramento continuo delle cure mediche e sulla realizzazione della cura definitiva per la talassemia;
- Diffusione di conoscenze, di esperienze e di abilità pratiche da parte dei paesi con programmi di controllo più avanzati verso i paesi più bisognosi.

Le attività della TIF per il raggiungimento di questi programmi comprendono:

1. Creazione di nuove associazioni di pazienti e l'avanzamento a livello nazionale di quelle già esistenti;
2. Sviluppo di una rete di collaborazione a livello nazionale e internazionale:
 - Associazioni di pazienti con talassemia e con altre malattie specifiche;
 - Comunità medica e scientifica coinvolte nel settore;
 - Istituti di ricerca e centri medici di eccellenza;
 - Organizzazioni finalizzate alla salute;
 - Industrie farmaceutiche.
3. Coordinamento e partecipazione a livello nazionale, regionale e internazionale, di progetti per contribuire all'avanzamento in tutto il mondo in:

- Epidemiologia;
 - Cure mediche;
 - Integrazione sociale e qualità della vita;
 - Diffusione della conoscenza della malattia, della sua prevenzione e del trattamento a livello di politiche sociali, operatori sanitari, pazienti e genitori, e di tutta la comunità in generale;
 - Garantire ad ogni paziente i diritti per la parità di accesso alla qualità delle cure mediche;
 - Sicurezza e quantità adeguata di sangue
4. Creazione di programmi per la formazione continua di personale sanitario, pazienti e genitori, comunità, attraverso:
- Organizzazione a livello locale, nazionale, regionale, europeo e internazionale, di seminari e incontri;
 - Preparazione, pubblicazione, traduzione e distribuzione gratuita di materiale informativo.

Il recente avvio di un Master sulle Emoglobinopatie, offerto dalla University College London (UCL), e in parte finanziato dalla TIF, rappresenta un esempio dell'impegno e dell'ambizione del programma formativo della TIF.

Gli obiettivi raggiunti dalla TIF sono il risultato di un lavoro volontario e dedicato da parte di scienziati e medici professionisti provenienti da tutto il mondo, senza i quali il programma formativo della TIF, uno degli strumenti più importanti per la divulgazione di conoscenze e di esperienze, non avrebbe mai raggiunto il livello di successo di cui attualmente gode.

Gli autori e tutti gli altri collaboratori che hanno reso possibile la realizzazione di questo libro meritano un particolare riconoscimento per il loro lavoro. La prima edizione è servita per molti anni come testo di riferimento per il trattamento della talassemia. Siamo fiduciosi che questa seconda edizione dia un contributo sovrapponibile, se non superiore, agli sforzi volti a diffondere le conoscenze già note e gli avanzamenti raggiunti negli ultimi sette anni nel campo del trattamento clinico della talassemia.

Un riconoscimento particolare va a un numero di altri specialisti, tra cui Antonio Cao, Vilma Gabutti, Renzo Galanello, Giuseppe Maserà, Bernadette Modell, Annuziata di Palma, Calogero Vullo e Beatrice Wonke, che hanno guidato per primi il cammino, negli anni difficili, quando le conoscenze in questo settore erano molto limitate. Essi sono tra i pionieri nella promozione della terapia per la talassemia e nella definizione degli standard di cura a cui ogni paziente ha diritto.

La prima edizione delle *Linee Guida per il Trattamento Clinico della Talassemia*, pubblicata nel 2000, è stata la prima del suo genere ad essere prodotta in un periodo in cui gli specialisti, i pazienti e genitori, hanno considerato di importanza fondamentale la preparazione di un testo di riferimento, a seguito dei rapidi traguardi raggiunti nel trattamento della talassemia. Questa seconda edizione, nuova e completamente aggiornata, è una risposta tempestiva ai numerosi ulteriori progressi che sono stati compiuti da allora.

Questa nuova edizione di *Linee Guida per il Trattamento Clinico della Talassemia* rappresenta uno strumento prezioso per il personale medico impegnato nel trattamento della talassemia. I governi nazionali, i centri di talassemia e il personale sanitario che curano i pazienti con talassemia sono incoraggiati a seguire le raccomandazioni del gruppo di esperti, qui di seguito riportate.

In risposta ai rapidi progressi medici raggiunti a partire dal 2000 nel settore del trattamento clinico della talassemia nel dicembre 2007 è stata pubblicata dalla TIF una nuova seconda edizione delle linee guida per il trattamento clinico della talassemia che rappresenta uno strumento prezioso per il personale medico impegnato nella gestione clinica della talassemia.

Solo dopo un anno dalla pubblicazione e distribuzione di questo volume in tutto il mondo la TIF ha esaurito tutte le scorte. Per rispondere in modo tempestivo alle esigenze dei professionisti coinvolti nel trattamento della talassemia, la TIF, in collaborazione con i principali autori e redattori di questo libro, ha pubblicato questa seconda edizione riveduta nel dicembre 2008.

I governi, le autorità nazionali, i centri di talassemia, i singoli operatori sanitari coinvolti in questo settore sono fortemente incoraggiati a seguire le raccomandazioni, qui di seguito riportate, proposte dal gruppo di esperti.

Allo stesso tempo, è estremamente importante che la prevenzione della talassemia riceva la stessa attenzione.

Sebbene rappresenti un argomento che esula dallo scopo di questo libro, la prevenzione della talassemia resta un obiettivo cruciale per la TIF. Sebbene le nuove nascite di bambini affetti siano prevenute o ridotte al minimo, anche il miglior programma aggiornato di trattamento diventerà insufficiente poiché inadeguato a supportare un numero sempre crescente di pazienti. In questo contesto, lo sviluppo di programmi nazionali di prevenzione è al centro delle attività della TIF. La TIF, in base alla sua esperienza di lunga durata, è in grado di offrire un notevole supporto ai paesi, compresi consigli dettagliati sulla struttura, e sulle opportunità per incrementare questi programmi.

A nome del Consiglio Direttivo della TIF vorrei estendere ancora una volta la nostra più profonda gratitudine agli esperti che hanno dedicato lavoro, tempo e fatica a preparare questa seconda edizione aggiornata delle *Linee Guida per il Trattamento Clinico della Talassemia*. In ultimo, ma non meno importante, vorrei esprimere il nostro più sincero apprezzamento al Dipartimento delle malattie Genetiche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), con il quale la TIF collabora ufficialmente fin dal 1996, e il cui sostegno e guida sono stati notevoli e preziosi per la promozione della nostra missione.

Panos Englezos
Presidente della TIF

Introduzione

I disordini dell'emoglobina (Hb) sono malattie genetiche ereditarie, come la malattia a cellule falciformi e le talassemie, che portano ad un numero notevole di nascite di soggetti affetti da malattia genetica.

Le talassemie sono un gruppo eterogeneo di disordini genetici in cui la produzione di emoglobina normale è soppressa, in parte o completamente, a causa di un difetto di sintesi di una o più catene globiniche.

Sono state descritte diverse forme di talassemia definite in base alla catena globinica alterata essendo le forme più comuni per importanza clinica β -, $\beta\delta$ - e le α - talassemia.

I disturbi dell'emoglobina si pensa abbiano avuto origine in paesi dove la malaria era o è endemica – aree in cui si è creduto per molto tempo che questi disordini fossero localizzati.

Vi sono stime che nell'Africa sub-sahariana, ogni anno vi è oltre il 70% delle nascite di bambini affetti da disordini falcemici mentre la rimanente percentuale (da bassa ad elevata) si verifica nelle altre parti del mondo. La talassemia, compresa HbE è più prevalente nel bacino del Mediterraneo, il Medio Oriente, il Sud-Est Asiatico, il Sud Pacifico e il Sud della Cina, con una incidenza di portatori dal 2% al 25%.

Sebbene ancora manchino dati attendibili per molte regioni del mondo, dati recenti indicano che circa 7% della popolazione mondiale è portatore di un disordine dell'emoglobina, e che 300.000-500.000 bambini nascono ogni anno con una forma grave omozigote di queste malattie (Banca Mondiale 2006, incontro congiunto OMS-March of Dime 2006).

È noto che i disordini dell'emoglobina non sono limitati ad un'area geografica specifica, poiché si verificano diffusamente nel mondo e rappresentano un problema di salute pubblica globale. I disordini dell'emoglobina si sono diffusi attraverso la migrazione delle popolazioni dalle aree endemiche ai paesi dove la loro prevalenza nelle popolazioni indigene era estremamente bassa. Questi paesi includono Stati Uniti, Canada, Australia, Sud America, Regno Unito e Francia, dove si è verificata la migrazione più di un secolo fa e dove un'ampia minoranza di gruppi etnici è già presente da 4 a 5 generazioni.

Più recentemente i flussi migratori si sono portati da paesi altamente endemici verso il Nord e l'Europa occidentale, dove la prevalenza dei disordini della emoglobina nella popolazione indigena è molto bassa, come Germania, Belgio, Olanda e, più recentemente, Scandinavia.

Queste variazioni hanno offerto delle sfide agli operatori sanitari e ai responsabili delle decisioni politiche in ogni paese per fornire un accesso eguale alla qualità dei servizi per la prevenzione e il trattamento dei disordini dell'emoglobina. In alcune regioni come la Scandinavia, dove vi è attualmente una migrazione su larga scala, la proporzione delle nascite nei "gruppi a rischio" è predittiva del futuro assetto genetico della popolazione, come nel caso dei paesi appena citati,

dove la migrazione dai paesi endemici (per i disordini dell'emoglobina) si è verificata su larga scala.

La prevalenza del portatore chiaramente continuerà ad aumentare nell'Europa Nord occidentale, anche in assenza di ulteriore migrazione, come risultato dell'aumento delle nascite e dei matrimoni intercomunitari, e i disordini dell'emoglobina sono pertanto destinati ad aumentare come forme recessive in questi paesi, determinando un problema grave per la salute pubblica. Chiaramente, la conoscenza della classificazione tra paesi endemici e non endemici per i disordini dell'emoglobina non è più importante. Comunque, effettivamente per controllare i disturbi dell'emoglobina in questi paesi occorrerà un lavoro considerevole, un supporto finanziario e sicuramente l'impegno politico. La principale difficoltà è che le popolazioni di questi paesi non sono omogenee, come nel caso dei paesi Mediterranei dove già da molto tempo sono stati stabiliti con successo programmi di controllo. Alcuni paesi in Europa, come il Regno Unito e la Francia, hanno già raggiunto una notevole esperienza e conoscenza sulle modalità di intervento più adeguate sotto il profilo pratico e pratiche ed adeguate al rapporto costo-beneficio per affrontare questo problema altamente importante di salute pubblica.

Il riconoscimento di questo problema nell'Europa settentrionale e occidentale ha sollevato preoccupazioni e suscitato interesse tra le autorità responsabili nazionali e comunitarie della politica sanitaria. Queste ultime – in aggiunta e in maniera complementare all'attività svolta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che è tradizionalmente impegnata nella promozione di programmi di screening per le emoglobinopatie – hanno già intrapreso passi significativi nel contesto della loro agenda in materia di malattie rare.

A differenza degli stati in via di sviluppo dove prevale la malattia, questi paesi già hanno infrastrutture sanitarie consistenti e sistemi funzionanti, comprese le risorse e i servizi sanitari di qualità richiesti. I paesi europei devono considerare le minoranze etniche, che sono ampiamente distribuite geograficamente, la formazione di figure professionali e la conoscenza da parte di pazienti/genitori – presupposti che sono essenziali per la promozione di programmi di controllo efficaci.

I recenti miglioramenti nelle risorse e nelle strutture di salute pubblica dei paesi dell'Europa orientale come Bulgaria e Romania hanno contribuito ad un maggiore riconoscimento dell'importanza di sviluppare e attuare sistemi di controllo per i disordini dell'Hb presenti nella popolazione indigena, che in alcune regioni può raggiungere livelli molto elevati di portatori.

I paesi del Sud Europa, con tassi di prevalenza ridotti dei disordini dell'emoglobina nella popolazione, comprendono Portogallo e Spagna – paesi che sono, comunque, in grado di rispondere con efficacia alle esigenze della salute pubblica e all'adozione di politiche sanitarie adeguate.

Paesi europei con prevalenza molto bassa dove le emoglobinopatie non si sono ancora diffuse ad un livello significativo attraverso la migrazione comprendono Polonia, Ungheria e Repubblica Ceca, sebbene questi paesi, insieme a Spagna e Portogallo, rappresentino potenziali obiettivi per l'incremento della migrazione.

L'Albania è un esempio diverso, poiché ha tassi di prevalenza dei disordini dell' Hb più elevati nella popolazione indigena rispetto agli paesi balcanici, con portatori e soggetti malati ampiamente sparsi in tutto il paese. Sebbene non vi siano ancora servizi di assistenza appropriati, sono stati compiuti progressi significativi negli ultimi anni, specialmente nel settore del trattamento clinico. Sfortunatamente i dati sulla epidemiologia e sullo stato dei programmi di controllo sono piuttosto carenti in Russia.

Nei paesi a basso e medio reddito della restante parte del mondo, dove i disturbi dell'emoglobina sono maggiormente prevalenti nella popolazione indigena, 50-80% di bambini con malattia a cellule falciformi e un numero rilevante di bambini con β -talassemia muore ogni anno – senza diagnosi o con diagnosi incompleta, trattati in modo sub-ottimale o per nulla trattati.

Vi è una necessità urgente di colmare questo divario affinché ogni paziente abbia parità di accesso alla qualità delle cure mediche in ogni parte del mondo. Un mezzo essenziale per farlo è attraverso la collaborazione più ampia sui disordini dell'Hb, in modo da permettere a tutti i paesi di beneficiare delle reciproche esperienze. Le autorità sanitarie devono considerare i disordini dell'emoglobina come una minaccia reale per la salute pubblica – che merita lo sviluppo e l'attuazione di politiche nazionali in materia di trattamento e prevenzione. Gli strumenti necessari per sostenere queste politiche comprendono:

- *Norme e linee guida per i servizi di laboratorio*
- *Linee guida nazionali per il trattamento clinico della talassemia*
- *Informazioni e sorveglianza epidemiologica*
- *Istituzione di programmi formativi per operatori sanitari, pazienti, genitori e la comunità.*

È evidente che tutti i paesi trarrebbero vantaggio dalla condivisione di esperienze e conoscenze. Le difficoltà incontrate per lo sviluppo dei servizi per i disordini dell'emoglobina possono essere anche riportate a molti altri disordini ereditari. Gruppi di professionisti e di supporto insieme trarrebbero vantaggio nel formare una più ampia collaborazione con gruppi simili che si occupano di altri disordini.

Si spera che questo libro offra informazioni valide a tutti gli operatori sanitari impegnati nel trattamento di pazienti affetti da talassemia. Esso include informazioni aggiornate sui nuovi approcci al trattamento più efficace, sicuro e meno gravoso, e una panoramica dei progressi compiuti fino ad oggi nella cura definitiva della talassemia, attraverso il trapianto di cellule staminali e la terapia genica.

Fino a quando non verrà raggiunto l'obiettivo finale per la completa guarigione della talassemia, è d'obbligo per le autorità sanitarie nazionali e per gli operatori sanitari, garantire, e per i pazienti il diritto di ricevere, i sistemi di trattamento disponibili più completi e aggiornati. Ci auguriamo che queste linee guida, che rappresentano il consenso degli autori sul trattamento più efficace,

della β -talassemia major, siano uno strumento indispensabile per gli operatori sanitari impegnati in questo settore.

Androulla Eleftheriou, BSc, MSc, PhD, DipMgt
Direttore Esecutivo TIF
Editore Coordinatore

Prefazione all'Edizione Italiana

Ho accolto con entusiasmo la richiesta della Dr Androulla Eleftheriou di voler curare la traduzione italiana della seconda edizione completamente aggiornata delle *Linee Guida per il Trattamento Clinico della Talassemia*. Questo libro ha lo scopo di contribuire ulteriormente alla diffusione delle conoscenze e delle esperienze più aggiornate con il contributo di esperti di chiara fama internazionale che da molti anni sono direttamente impegnati nel settore della talassemia.

In ogni capitolo sono stati riportati gli aggiornamenti più esaustivi in ambito epidemiologico, fisiopatologico, clinico e terapeutico. Un'ampia disamina è riservata ai nuovi regimi di trattamento oggi disponibili, ad esempio, con i ferrochelanti secondo criteri obiettivi standardizzati e, al tempo stesso, individuali – su misura – per ogni singolo paziente. La condizione di malattia cronica, d'altra parte, riporta in primo piano il ruolo del rapporto medico-paziente fondamentale per il raggiungimento dei risultati della terapia convenzionale e non, come la cura definitiva della talassemia, attraverso il trapianto di cellule staminali e la terapia genica. Le entità patologiche più frequenti e rilevanti sono state riassunte in tabelle e figure riguardanti gli aspetti patogenetici, diagnostici e il trattamento.

La TIF si augura che anche questa seconda edizione delle *Linee Guida per il Trattamento Clinico della Talassemia* continui ad essere uno strumento utile di approccio diagnostico e clinico alle problematiche vecchie e nuove della talassemia, affinché ogni paziente possa avere uguale diritto alle cure in ogni parte del mondo.

Anna Meo, MD
Prof. Aggr Specialista in Ematologia
Collaboratore Scientifico della TIF

Tipi di emoglobina

L'ossigeno è trasportato dai polmoni ai tessuti dall'emoglobina, una molecola proteica altamente specializzata contenuta nei globuli rossi circolanti. Ogni globulo rosso contiene circa 300 milioni di molecole di questa proteina, del peso di circa 30 picogrammi. Ciascuna molecola di emoglobina è formata da due paia di sub-unità identiche, le catene globiniche. Queste ultime sono rappresentate con le lettere dell'alfabeto greco ed appartengono a due gruppi: il cluster α -globinico, che comprende le catene globiniche ζ e α , ed il cluster β -globinico, che comprende le catene globiniche ϵ , γ , β e δ . Le differenti catene globiniche vengono prodotte sequenzialmente durante l'ontogenesi e, dopo l'appaiamento, formano i seguenti quattro tipi maggiori di emoglobina:

- a) emoglobine "embrionarie", che sono evidenziabili dalla 3a alla 10a settimana di gestazione e sono costituite dai tetrametri $\zeta_2\epsilon_2$, $\alpha_2\epsilon_2$ e $\zeta_2\gamma_2$;
- b) emoglobina "fetale" (HbF $\alpha_2\gamma_2$), che rappresenta la principale trasportatrice di ossigeno durante la gravidanza;
- c) emoglobina dell'adulto (HbA $\alpha_2\beta_2$), che sostituisce rapidamente HbF dopo la nascita;
- d) emoglobina dell'adulto in quantità minore definita HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$).

In condizioni normali i globuli rossi di un soggetto adulto contengono tracce di Hb F e il 2% di HbA₂.

Geni globinici e sintesi globinica

Le catene globiniche hanno una struttura estremamente complessa in grado di assicurare l'assunzione veloce di ossigeno nell'alveolo polmonare ed il rilascio controllato e graduale nei tessuti. La struttura proteica è codificata dai rispettivi geni che sono contenuti nel DNA dei cromosomi 16 (cluster del gene α) e 11 (cluster del gene β). Accanto ai geni strutturali, e precisamente all'inizio (dalla parte 5' della sequenza di DNA, a monte) e alla fine (alla parte 3' della sequenza di DNA, a valle), si trovano diverse sequenze nucleotidiche che hanno un ruolo "regolatore" e precisamente determinano quale gene si deve attivare o disattivare, e quanto sarà efficiente la sua espressione. Nell'età adulta, la maggior parte della sintesi globinica avviene negli eritroblasti nel midollo osseo.

La struttura dell'emoglobina è regolata in modo tale che il numero delle catene α è perfettamente uguale a quello delle catene β . Se questa condizione non si verifica è perché vi è un difetto parziale o totale in uno o entrambi i geni globinici allelici.

Le talassemie: definizione e distribuzione nel mondo

Il termine "talassemia" si riferisce ad un gruppo di malattie del sangue caratterizzate da una diminuita sintesi di uno dei due tipi di

catene polipeptidiche (α o β) che formano l'emoglobina umana adulta normale (HbA , $\alpha_2\beta_2$), determinando un ridotto contenuto di Hb nei globuli rossi e anemia.

A seconda del gene interessato, il difetto è indicato come α -talassemia o β -talassemia. Il presente testo si sofferma soprattutto su quest'ultimo gruppo, poiché la β -talassemia costituisce il maggior problema nei paesi del Mar Mediterraneo, in Medio-Oriente, nelle aree Trans-Caucasiche, in India e nell'Estremo Oriente, a differenza delle α -talassemie che sono diffuse principalmente nell'Estremo Oriente (vedi Figura 1).

β -talassemia

Eterogeneità fenotipica

Di regola, i portatori eterozigoti di β -talassemia (interessamento di un allele) presentano contenuto emoglobinico ridotto (MCH), volume corpuscolare medio ridotto (MCV), lievi alterazioni morfologiche dei globuli rossi, livello aumentato di HbA_2 , rapporto di sintesi delle catene globiniche- β/α diminuito che occasionalmente si associano a livelli di emoglobina ai limiti inferiori o al di sotto della norma. In condizioni normali, il trait talassemico non determina manifestazioni cliniche significative poiché l'attività del gene β normale sul cromosoma allelico produce globina in quantità abbastanza stabile. Al contrario, la

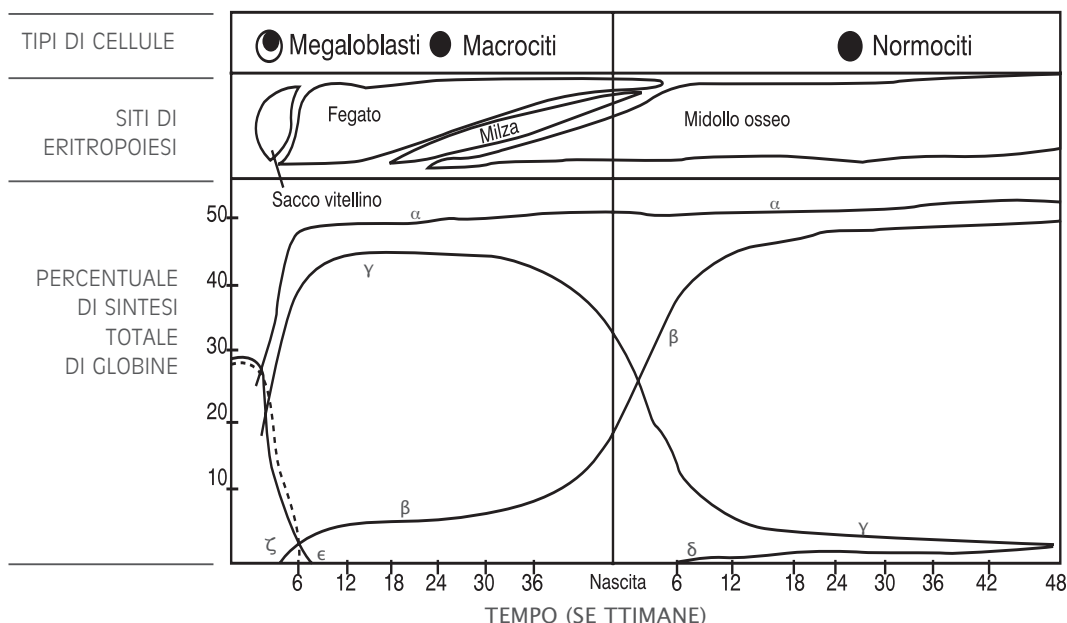


Figura 1: Sintesi globinica nelle varie fasi di sviluppo embrionale e fetale

trasmissione ereditaria di due difetti dei geni β -globinici determina una grande varietà di condizioni cliniche, dalla dipendenza trasfusionale (talassemia major) ad una condizione di anemia di lieve o media gravità (talassemia intermedia). Gli studi molecolari possono rivelare una grande varietà di alterazioni genetiche che sono alla base dei diversi fenotipi e possono facilitare la loro identificazione.

Fisiopatologia della β -talassemia

I progressi nel trattamento clinico della talassemia sono stati raggiunti soltanto dopo che la fisiopatologia della malattia è stata chiaramente delucidata dalla comunità scientifica e medica impegnata in questo settore. La **Figura 2** descrive a grandi linee la fisiopatologia della β -talassemia e riporta la serie di eventi conseguenti allo

FISIOPATOLOGIA DELLA β -TALASSEMIA MAJOR

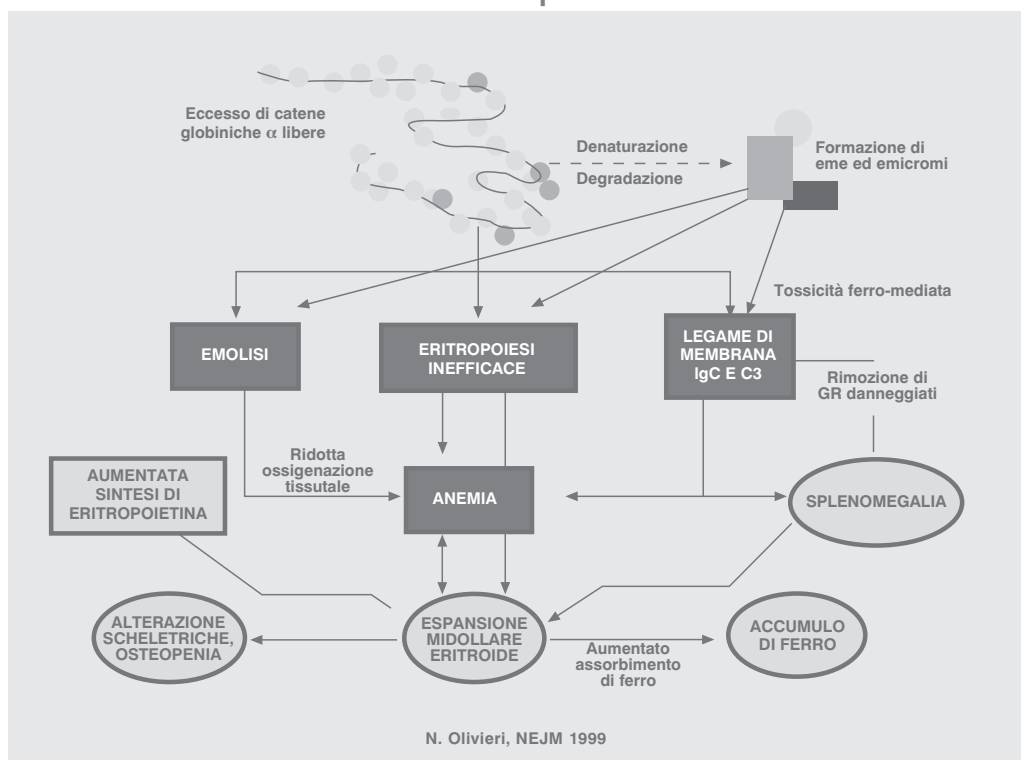


Figura 2 : Effetti della produzione eccessiva di catene α -globiniche libere.

sbilanciamento delle catene globiniche e all'accumulo di catene α -globiniche in eccesso – che determinano eritropoiesi inefficace e anemia, espansione del midollo osseo, alterazioni scheletriche ed aumentato assorbimento di ferro a livello gastrointestinale.

Il grado di sbilanciamento delle catene globiniche è determinato dal tipo di mutazione del gene β .

β^0 - indica assenza completa di produzione di β -globina da parte dell'allele affetto.

β^+ - indica una certa produzione residua di β -globina (circa il 10%). Nei casi β^{++} la riduzione di produzione di β -globina è molto

Popolazione	Mutazione del gene β	Gravità
Indiana	- 619	β^0
Mediterranea	- 101	β^{++}
Negra	- 88	β^{++}
Mediterranea; Africana	- 87	β^{++}
Giapponese	- 31	β^{++}
Africana	- 29	β^{++}
Asiatica (Sud-Est)	- 28	β^{++}
Negra	- 26	β^{++}
Mediterranea; Asiatica Indiana	IVS1-nt1	β^0
Mediterranea; Asiatica Indiana	IVS1-nt5	β^0
Mediterranea	IVS1-nt6	$\beta^{+}/^{++}$
Mediterranea	IVS1-nt110	β^+
Cinese	IVS2-nt654	β^+
Mediterranea	IVS2-nt745	β^+
Mediterranea	Codone 39	β^0
Mediterranea	Codone 5	β^0
Mediterranea; Afro-Americana	Codone 6	β^0
Asiatica (Sud-Est)	Codoni 41/42	β^0
Afro-Americana	AATAAA a AACAAA	β^{++}
Mediterranea	AATAAA a AATGAA	β^{++}
Mediterranea	Hb Knossos	β^{++}
Asiatica (Sud-Est)	HbE	β^{++}

Tabella 1: Tipi più comuni di geni β -talassemici, gravità e distribuzione etnica

lieve. Fino ad oggi, sono state descritte più di 200 mutazioni β -talassemiche.

La **Tabella 1** riassume i tipi più comuni di mutazioni β -talassemiche secondo la distribuzione etnica e la gravità. Un elenco dettagliato delle mutazioni β si può trovare su Internet:

<http://globin.cse.psu.edu/globin/html/huisman>

Varianti strutturali beta dell'emoglobina importanti nel trattamento della talassemia

L'Emoglobina E è la più comune variante strutturale con caratteristiche talassemiche (vedi capitolo 11: Talassemia Intermedia). L'HbE è prodotta dalla mutazione G→A nel codone 26 del gene β -globinico causando la sostituzione dell'acido glutammico con la lisina – mutazione che genera un difetto sia qualitativo che quantitativo del gene β -globinico poiché attiva anche un sito criptico di giunzione al codone 24-25, portando ad una via alternativa di "splicing". Il risultato finale è la produzione di quantità ridotte di emoglobina variante (HbE).

HbE rappresenta il disordine dell'emoglobina più comune nel Sud-Est Asiatico, con una frequenza di portatori del 50%. È prevalente anche in alcune parti del subcontinente Indiano, incluso il Bangladesh. Gli individui eterozigoti per HbE sono clinicamente normali, presentano solo minime alterazioni degli indici eritrocitari, e all'elettroforesi hanno 25–30% di HbE. Gli individui omozigoti per HbE sono clinicamente silenti e possono essere solo lievemente anemici. L'esame dello

striscio di sangue periferico evidenzia 20–80% di emazie a bersaglio, mentre l'elettroforesi Hb è caratterizzata da 85–95% di HbE e da 5–10% di HbF.

HbE/ β -talassemia rappresenta la combinazione più frequente di β -talassemia con una variante strutturale, comune nel Sud-Est Asiatico. Le manifestazioni cliniche sono variabili per gravità – da quelle della talassemia intermedia a quelle descritte nella forma grave di talassemia major trasfusione-dipendente. Le ragioni di questa diversa espressività clinica sono state solo parzialmente chiarite, e soggetti con genotipi apparentemente identici possono avere manifestazioni cliniche di gravità molto diverse.

L'Emoglobina Lepore è un'altra variante strutturale β , derivante dalla fusione dei geni δ e β -globinici. La condizione omozigote per Hb Lepore può determinare sindromi β -talassemiche trasfusione-dipendenti di gravità da moderata a grave.

Disordini da HbS: HbS, la variante emoglobinica più diffusa nel mondo, è dovuta alla sostituzione dell'acido glutammico con la valina in posizione 6 della catena β -globinica. L'interazione della β -talassemia con HbS determina un'affezione molto simile ai disordini falcemici che in genere non richiedono trasfusioni e non sono associati a sovraccarico di ferro. Come per la talassemia, anche le linee guida per il trattamento dei disordini falcemici sono state recentemente aggiornate.

α -talassemia

Le α -talassemie sono disordini ereditari caratterizzati da ridotta o soppressa produzione di catene α -globiniche. I geni α -globinici umani sono duplicati e localizzati alla estremità telomerica del braccio corto del cromosoma 16. L' α -talassemia è causata spesso da delezioni di grandi frammenti di DNA che interessano uno o entrambi i geni α -globinici presenti su ogni cromosoma. Condizione di portatore silente: la delezione di un solo gene α -globinico determina lo stato di portatore silente.

La condizione di portatore di α -talassemia è caratterizzata dalla presenza di due geni α funzionali residui non associata a manifestazioni cliniche e di laboratorio rilevanti.

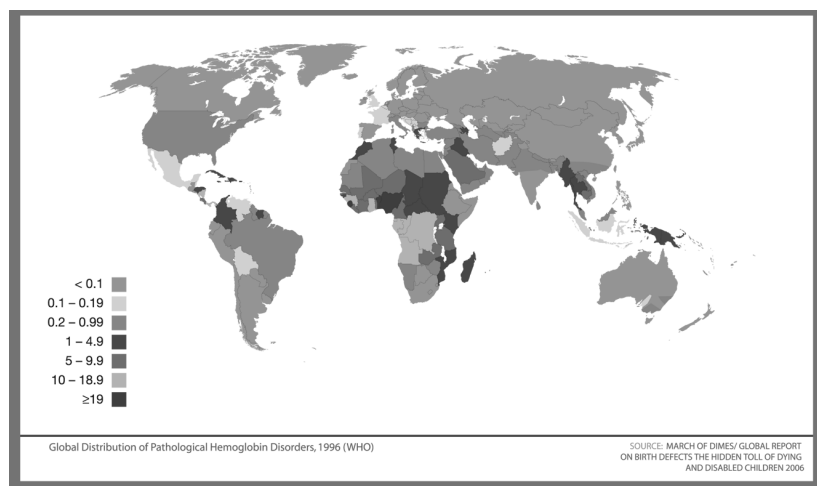
Lieve anemia e microcitosi

Le delezioni o anomalie di tre geni α -globinici determinano la malattia da HbH, caratterizzata da moderata anemia emolitica, splenomegalia, crisi emolitiche acute in risposta a farmaci ossidanti e a infezioni.

Altre varianti strutturali importanti includono **Hb Constant Spring**, dovuta a inefficace sintesi di catene α -globiniche ed è causata da un difetto rilevante del gene che porta ad allungamento della catena medesima. Questa mutazione si riscontra principalmente in Asia e la coeredità della Hb Constant Spring e della delezione di 2 geni a determina una forma grave di malattia da HbH.

L'**idropo fetale con Hb Bart** è la manifestazione clinica più grave dell' α -talassemia, si associa con l'assenza di tutti i 4 geni globinici- α e causa la morte in utero. L'assenza dei geni globinici- α in posizione "cis" nello stesso cromosoma (α^0 -talassemia) è frequente nel Sud Est Asiatico, rara nell'area Mediterranea e molto rara in Africa.

NASCITE CON UN DISORDINE GENETICO DELL'EMOGLOBINA SU 1000 NATI VIVI



Riproduzione autorizzata da: March of Dimes: Dati Globali 2006

Obiettivi della terapia emotrasfusionale

La terapia trasfusionale appropriata e la sicurezza ottimale del sangue trasfuso rappresentano i concetti chiave del protocollo della terapia emotrasfusionale nei pazienti con talassemia. I principali obiettivi riguardano:

- Mantenimento della vitalità e della funzione dei globuli rossi (GR) durante la conservazione, per assicurare un sufficiente apporto di ossigeno;
- Uso di eritrociti da donatore con emivita normale nel ricevente;
- Raggiungimento di livelli adeguati di emoglobina;
- Evitare reazioni avverse, compresa la trasmissione di agenti infettivi.

Qualità e quantità adeguata di sangue

Per tutelare la salute del ricevente, come i pazienti con talassemia, il sangue deve provenire da donatori regolari, volontari, non retribuiti attentamente selezionati e deve essere raccolto, trasformato, immagazzinato e distribuito dai centri trasfusionali in grado di garantire quantità adeguata e alta qualità del prodotto.

L'attuazione di legislazioni delle singole Nazioni, dell'Unione Europea, presso il Consiglio d'Europa, del Nord America, presso

l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (nonchè di altre direttive internazionali, raccomandazioni o disposizioni legislative specifiche, tenendo conto delle esigenze nazionali, delle risorse e della prevalenza di agenti infettivi), dovrebbe salvaguardare la qualità dei Servizi Trasfusionali. Le procedure della donazione, la selezione dei donatori (tramite un questionario) e i risultati dello screening rappresentano alcune delle più importanti strategie per rendere il sangue sicuro e quantitativamente adeguato. Per ulteriori informazioni è possibile visitare i seguenti siti:

- direttive UE <http://europa.eu>
- raccomandazioni del Consiglio d' Europa <http://www.coe.int>;
- linee guida dell'OMS e linee guida standard americane:
www.who.int/bloodsafety/gcbs/structure/en/ e <http://www.aabb.org/content> rispettivamente.

Sono disponibili anche altri siti per avere maggiori informazioni.

La terapia emotrasfusionale nella talassemia

Questo capitolo affronta cinque degli aspetti più comuni relativi alla terapia emotrasfusionale nei pazienti affetti da talassemia major:

- (i) Quando iniziare la terapia trasfusionale e chi trasfondere;
- (ii) Come preparare il sangue per una resa efficace e sicura della terapia trasfusionale nella talassemia major;
- (iii) Qual è il livello ottimale di emoglobina (Hb) da raggiungere con la trasfusione;

- (iv) Se il fabbisogno trasfusionale incide sui risultati della terapia ferrochelante;
- (v) Quali sono le reazioni più gravi connesse con la trasfusione (RT) (frequenti e meno frequenti);

Parametri da valutare prima di iniziare il trattamento trasfusionale:

- (i) confermare la diagnosi di laboratorio di talassemia major;
- (ii) valutare i criteri di laboratorio: Hb <7g/dl in 2 occasioni per un periodo superiore a 2 settimane (escludendo altre cause come ad esempio infezioni) o
- (iii) criteri clinici e di laboratorio, tra cui:
 - HB>7g/dl con:
 - Anomalie facciali
 - Scarsa crescita
 - Fratture, e
 - Ematopoiesi extramidollare

Prodotti ematici raccomandati

I pazienti con β -talassemia devono essere trasfusi con concentrati eritrocitari leucodepleti con un contenuto minimo di emoglobina di 40 g.

La riduzione di leucociti per unità a 1×10^6 o ancor meno (conta media auspicabile inferiore a 0.05×10^6) (Consiglio d'Europa, RE 2006) è considerata la soglia critica per evitare reazioni avverse da globuli bianchi (vedi **Tabella 1**) e per prevenire l'alloimmunizzazione piastrinica.

I metodi per la leucodeplezione comprendono:

- La **filtrazione pre-conservazione** del sangue intero è la metodica preferibile di

REAZIONI	AGENTI RESPONSABILI
Reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche (FNHTR)	Anticorpi-HLA nei pazienti, citochine prodotte dai leucociti del donatore
Alloimmunizzazione –HLA del ricevente	Antigeni HLA sui leucociti del donatore
Infezioni trasmesse con la trasfusione	Agenti infettivi cellulari associati
Reazione da trapianto contro l'ospite (GVHD)	Linfociti T del donatore

(Morell A, ZLB Central Laboratory Swiss Red Cross, Bern Switzerland, 2000. Inattivazione dei patogeni dei prodotti ematici labili)

Tabella 1: Leucociti come patogeni: alcuni eventi avversi dei leucociti sui prodotti ematici labili

leucodeplezione. Il ritardo nella filtrazione (4–8 ore) può permettere la fagocitosi di batteri come la *Yersinia Enterocolitica* (Buchholz 1992). Questo metodo di rimozione dei leucociti permette una filtrazione molto efficace con un residuo di leucociti notevolmente basso nell'unità di sangue trattata ed un elevato recupero di globuli rossi. I concentrati eritrocitari sono ottenuti dalla centrifugazione del sangue intero leucodepleto.

- **La filtrazione in laboratorio pre-trasfusione** è la metodica di filtrazione effettuata presso il laboratorio del centro trasfusionale sui globuli rossi concentrati, ottenuti dal sangue intero del donatore.
- La **filtrazione a letto**: si riferisce alla filtrazione dell'unità di sangue direttamente al letto del paziente, al momento della trasfusione. Questo metodo non assicura un controllo ottimale di qualità data la notevole variabilità di questi prodotti.

Prodotti ematici per pazienti con problemi particolari

Eritrociti lavati: sono indicati per pazienti con talassemia che presentano ripetute gravi reazioni allergiche trasfusionali. Il lavaggio del prodotto del donatore con soluzioni saline, rimuove le proteine plasmatiche che sono il bersaglio degli anticorpi del ricevente. Altre condizioni cliniche dove si richiede l'uso di globuli rossi lavati è il deficit di immunoglobuline A (IgA), in cui gli anticorpi verso le IgA, presenti nel ricevente, possono

scatenare una reazione anafilattica. Il lavaggio di solito non riduce in modo adeguato il numero dei leucociti e quindi dovrebbe essere associato alla filtrazione. Il lavaggio delle unità di globuli rossi rimuove parte degli eritrociti ed è pertanto opportuno il monitoraggio dell'emoglobina post-trasfusionale per valutare i livelli di emoglobina ottenuti.

Eritrociti congelati: derivano dal sangue intero i cui i globuli rossi sono congelati, preferibilmente entro 7 giorni di raccolta, utilizzando un criopreservante e conservati a -60°C o a -80°C o in base al metodo utilizzato. Vengono raccolti per mantenere una riserva di unità di donatori rari per pazienti che hanno anticorpi specifici o che non possiedono gli antigeni comuni dei globuli rossi. Il Consiglio d'Europa sta promuovendo la creazione di una rete internazionale di unità di sangue raro.

Per ulteriori informazioni può essere contattato il:

Council of Europe – Point I
F67075 Strasbourg Cedex
France
Tel: +33 3 88 41 2000
Fax: +33 3 88 41 2781
Email: point_i@coe.fr

Globuli rossi ottenuti in aferesi dal donatore. Questo metodo consente di ottenere due unità di globuli rossi raccolti dallo stesso donatore per trasfondere un paziente ed è associato a riduzione dell'esposizione ad antigeni del donatore e, di conseguenza, a una diminuzione del rischio, della trasmissione di infezioni, dell'insorgenza di alloimmunizzazione e di altre complicanze correlate con le trasfusioni.

Neociti o trasfusione di eritrociti giovani possono ridurre modestamente il consumo di sangue. Tuttavia, i pazienti necessitano di un numero maggiore di donatori, con conseguente aumento del costo, del rischio di trasmissione di infezioni, e di produzione di alloanticorpi.

Conservazione delle unità di sangue del donatore

Le soluzioni anticoagulanti e conservanti utilizzate per la raccolta di sangue (vedi **Tabella 2a**) sono state introdotte per prevenire la coagulazione e permettere la durata dei globuli rossi per un certo periodo di tempo. Tutte queste soluzioni contengono sodio citrato, acido citrico e glucosio, ed alcune anche adenina, guanosina e fosfato (CPD-A).

Quando i globuli rossi vengono concentrati, una parte considerevole di glucosio e di adenina viene rimosso con il plasma. Se non è compensata in altri modi, la vitalità dei globuli rossi si mantiene solo se non sono eccessivamente concentrati. I globuli rossi concentrati con normale CPD-adenina, pertanto, non dovrebbero avere in media un ematocrito (Hct) $>0,70$ (CoE Re 2006). Nuove soluzioni additive consentono il mantenimento della vitalità dei globuli rossi, anche se viene rimosso più del 90% del plasma, poiché contengono livelli più elevati di nutrienti (vedi **Tabella 2b**). L'uso di glucosio e adenina è necessario per mantenere la sopravvivenza dei globuli rossi dopo la trasfusione, il fosfato viene utilizzato per migliorare la glicolisi, e altre sostanze (mannitolo, citrato) sono utilizzate per

prevenire l'emolisi in vitro. Il cloruro di sodio o il di fosfato di sodio conferiscono alla soluzione additiva una attività osmotica appropriata.

L'introduzione di additivi nutrienti come ad esempio AS-1, AS-3, AS-5 (vedi **Tabella 2b**) ha permesso di prolungare i tempi di conservazione dei globuli rossi, fino ad un massimo di 42 giorni.

La durata massima di conservazione (data di scadenza) riportata su ciascuna unità varia in rapporto al tipo di preparazione (concentrazione dei GR, tipo di anticoagulante, uso di additivi nella sospensione ecc) e deve essere determinata, per ogni tipo, sulla base del raggiungimento di una sopravvivenza media dei globuli rossi trasfusi non inferiore al 75%, 24 ore dopo la trasfusione.

La funzione di rilascio di ossigeno dall'emoglobina (che è estremamente importante nella talassemia major) è ridotta con la conservazione a causa della progressiva perdita di 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG, precedentemente indicato come 2,3-difosfoglicerato, DPG). Anche se la scadenza di sangue intero con CPDA-1 è di 35 giorni (CoE Re 2006), dopo 10 giorni dalla raccolta tutto il 2,3-BPG è consumato (CoE Re 2006). Nel caso di uso di additivi (come ad esempio quelli riportati in **Tabella 2b**), sebbene siano previsti tempi di conservazione fino a 42 giorni, livelli ottimali di ATP sono presenti fino al 28esimo giorno dalla raccolta, mentre i livelli di 2,3-BPG e P50 non sono del tutto soddisfacenti già entro questo periodo

di tempo. Inoltre, l'emivita dei globuli rossi nel ricevente è ridotta, dopo conservazione prolungata del sangue del donatore. Alla luce di queste considerazioni, nella talassemia major la resa diminuita e la ridotta emivita dei globuli rossi possono aumentare la richiesta trasfusionale e, di conseguenza, il sovraccarico di ferro. La pratica attuale è di utilizzare globuli rossi conservati con soluzioni additive da meno di due settimane, in CPD-A ancora meno – per trasfondere il sangue

possibilmente fresco. Nei pazienti con malattia cardiaca e nei bambini piccoli, si deve fare molta attenzione al volume aggiuntivo delle soluzioni additive. In generale, per tutti i pazienti, occorre considerare un ematocrito più basso nelle unità di globuli rossi che contengono soluzioni additive più nuove quando si effettua il calcolo annuale per il bilancio di ferro trasfusionale (vedi **Tabella 2a** e **2b**).

	ACD-A	CPD	CP2D	CPDA-1
Trisodio citrate	22	26,30	26.30	26.30
Acido citrico	8	3,27	3.27	3.27
Destrosio	24,50	25,50	51,10	31,90
Fosfato di sodio monobasico		2,22	2.22	2,22
Adenina				0,275

Brecker M, ed Technical Manual, 14th ed, Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2003: 162

Tabella 2a: Contenuto delle soluzioni anticoagulanti- conservanti(g/L)

	A S-1 (Adsol)	A S -3(Nutricell)	AS-5 (Optisol)
Destrosio	2,200	1,100	900
Adenina	27	30	30
Fosfato di sodio monobasico	0	276	0
Mannitolo	750	0	525
Sodio cloruro	154	70	15
Sodio citrato	0	588	0
Acido Citrico	0	42	0

Brecker M, ed: Technical Manual, 14th ed, Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2003: 183

Tabella 2b: Composizione delle soluzioni additive(mg/100mL)

Test di compatibilità

Lo sviluppo di uno o più specifici anticorpi antieritrocitari (alloimmunizzazione) è una complicanza comune della terapia trasfusionale periodica (Spanos 1990; Singer 2000). Per questo è importante monitorare i pazienti attentamente per lo sviluppo di nuovi anticorpi. Gli alloanticorpi anti-E, anti-C e anti-Kell sono i più comuni. Tuttavia 5–10% di pazienti presentano anticorpi contro antigeni eritrocitari rari o anticorpi caldi o freddi di specificità non identificata.

Raccomandazioni:

- *Prima di iniziare la terapia trasfusionale, i pazienti devono essere tipizzati almeno per gli antigeni eritrocitari C, c, E, e, e Kell per identificare e caratterizzare gli anticorpi in caso di successiva immunizzazione.*
- *Tutti i pazienti con talassemia devono essere trasfusi con sangue ABO e Rh (D) compatibile.*

Inoltre si consiglia l'uso di sangue testato per gli antigeni C, E e Kell per evitare alloimmunizzazione. Alcuni centri effettuano anche una compatibilità antigenica più ampia.

- *Prima di ogni trasfusione è necessario eseguire la*

reazione crociata e la ricerca di nuovi anticorpi.

Se si riscontrano nuovi anticorpi, devono essere identificati in modo da poter utilizzare sangue che non contenga gli antigeni corrispondenti. È opportuno che abbia un ogni paziente prospetto completo della tipizzazione antigenica, degli anticorpi eritrocitari e delle eventuali reazioni trasfusionali, utile da consultare se il paziente ha necessità di essere trasfuso in altro centro. La trasfusione di sangue da parenti di primo grado va evitata per il rischio di sviluppare anticorpi che potrebbero costituire un problema per un successivo eventuale trapianto di midollo osseo.

Programmi trasfusionali

Il trattamento raccomandato per la talassemia major comprende regolari trasfusioni di sangue, con intervalli da due a cinque settimane, per mantenere il livello di emoglobina pretrasfusionale intorno a 9–10,5 g/dl.

Questo regime trasfusionale permette una crescita normale, un'attività fisica regolare, sopprime l'iperattività del midollo osseo e riduce l'accumulo trasfusionale di ferro (Cazzola 1995 e 1997). Può essere opportuno mantenere l'emoglobina pre-trasfusionale superiore a 11–12 g/dl, nei pazienti con malattie cardiache o con altre condizioni

cliniche e in quelli che non hanno un'adeguata soppressione dell'attività midollare con livelli inferiori di emoglobina. Sebbene trasfusioni ravvicinate possano ridurre la richiesta globale di sangue, la scelta degli intervalli deve tener conto degli impegni del paziente come il lavoro, la scuola e di altre specifiche esigenze organizzative. La decisione di iniziare la terapia trasfusionale per tutta la vita si basa sulla diagnosi certa di β -talassemia omozigote in forma grave. Questa diagnosi viene posta sulla base della tipizzazione del difetto molecolare, della gravità dell'anemia valutata attraverso controlli ripetuti, del livello di eritropoiesi inefficace e dei criteri clinici come scarsa crescita o deformazioni scheletriche. L'inizio della terapia trasfusionale regolare nella talassemia major di solito avviene nei primi due anni di vita. Alcuni pazienti con forme di talassemia più lieve che effettuano sporadiche trasfusioni nei primi due decenni di vita possono successivamente avere un aumento del fabbisogno trasfusionale a causa dell'insorgenza di anemia o di complicanze gravi (vedi Capitolo 11: Talassemia Intermedia e HbE). Il rischio di alloimmunizzazione sembra essere maggiore nei pazienti che iniziano la terapia trasfusionale dopo i primi anni di vita (Michail-Merianou, 1987; Spanos, 1990; vedi **Tabella 3**). La presenza di

alloanticorpi e di autoanticorpi (vedi sotto) può compromettere gravemente la terapia trasfusionale nei pazienti con talassemia intermedia che ricevono le prime trasfusioni durante l'adolescenza o più tardi.

Per stabilire il volume di globuli rossi da trasfondere si raccomanda di tener conto delle soluzioni di anticoagulanti-conservanti presenti nell'unità di sangue. Per le unità con CPD-A e un ematocrito approssimativo del 75%, il volume per-trasfusione è di solito 10–15 ml/Kg, somministrato in 3–4 ore. Le unità con soluzioni additive possono avere un ematocrito di 60–70%, e quindi sono necessari volumi maggiori per somministrare la stessa quantità di globuli rossi rispetto alle unità in CPD-A con un ematocrito più elevato (vedi **Tabella 4**). Pertanto per la maggior parte dei pazienti, è meglio evitare queste differenze nella concentrazione dei globuli rossi richiedendo un certo numero di unità di sangue (p.es. 1 o 2) piuttosto che un determinato volume di sangue. I bambini più piccoli hanno bisogno di frazioni di unità per evitare il sotto- o il sovra-dosaggio trasfusionale. I pazienti con problemi cardiaci o con livelli di Hb iniziali molto bassi devono trasfondere quantità inferiori di globuli rossi a bassa velocità di infusione.

Età e percentuale di alloimmunizzazione alla prima trasfusione

<1 anno	7,7%
>1 anno	27,9% (Machail-Merianou e coll, 1987)

Età e percentuale di alloimmunizzazione alla prima trasfusione

<3 anni	20.9%
>3 anni	47,5% (Spanos e coll, 1990)

Tabella 3: Età e alloimmunizzazione nella talassemia

Incremento desiderato del livello 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

Per esempio, per aumentare il livello di emoglobina di 4 g/dl in un paziente che pesa 40Kg e che riceve sangue in AS-1 con ematocrito 60% sono necessari 560 ml di sangue. Questo calcolo considera un volume ematico di 70 ml/Kg di peso corporeo.

Tabella 4: Linee guida per calcolare quanto sangue trasfondere

L'emoglobina post-trasfusionale non deve essere superiore a 14-15 g/dl e deve essere determinata con controlli periodici per valutare la percentuale di caduta del livello di emoglobina tra le trasfusioni e gli effetti delle variazioni del regime trasfusionale, il grado di ipersplenismo o le variazioni inspiegabili nella resa trasfusionale.

Sebbene l'eritrocitoferesi, o lo scambio automatizzato dei globuli rossi, abbia dimostrato una netta riduzione della richiesta trasfusionale e del grado di sovraccarico di ferro trasfusionale (Berdoukas 1986) tuttavia, il suo uso è limitato a causa dell'incremento dell'utilizzazione dei donatori di sangue da due a tre volte, (i) dei costi (ii) del rischio di trasmissione di infezioni e (iii) di sviluppo di alloimmunizzazione.

Deve essere mantenuta per ogni paziente un'accurata registrazione del sangue trasfuso. Questa cartella deve contenere il volume o il peso delle unità somministrate, l'ematocrito delle unità o l'ematocrito medio delle unità che contengono soluzioni di anticoagulanti-conservanti, ed il peso del paziente. Con questi dati è possibile calcolare il fabbisogno annuale di sangue come il volume di sangue trasfuso espresso in globuli rossi puri (HCT 100%) per kg di peso corporeo.

Inoltre moltiplicando i globuli rossi ad HT 100% per 1,08, si ottiene l'apporto di ferro per ml di GR (vedi Capitolo 3: Sovraccarico di Ferro e Ferrochelazione) fornendo un valore

approssimativo della quantità di ferro trasfusionale che il paziente riceve per chilogrammo di peso corporeo in un anno. La **Figura 1** riporta dettagliatamente come viene calcolato l'apporto giornaliero di ferro (mg /kg /die) e la **Tabella 5** illustra la relazione tra le richieste trasfusionali annuali e l'apporto giornaliero di ferro valutato con i due valori di ematocrito più comunemente riscontrati nelle unità di sangue trasfuso. La stima dell'apporto del ferro trasfusionale è molto importante per stabilire la dose

adeguata di un ferrochelante. Per esempio, la dose raccomandata del chelante deferasirox è basata in parte sul calcolo giornaliero o annuale del carico di ferro trasfusionale.

La conoscenza del fabbisogno trasfusionale annuale è un requisito importante anche per individuare i variazioni che possono rappresentare segni importanti di ipersplenismo o di accelerata distruzione del sangue del donatore.

<p>Peso del paziente: 40 kg Quantità di sangue da trasfondere e periodicità: 600 ml ogni 4 settimane. Ematocrito medio dei GR trasfusi: 60%</p>
<p>Fabbisogno annuale di sangue: 13 x trasfusioni 600 ml/40 kg = 195 ml/kg Fabbisogno annuale espresso in GR puri: 195 ml/kg/anno x 60% (HCT medio) = 117 ml/kg/anno</p>
<p>Apporto di ferro trasfusionale annuo: 117 ml/kg/anno di GR puri x 1.08 mg di ferro per ml di GR puri = 126 mg di ferro Apporto di ferro trasfusionale giornaliero: 126 mg di ferro/anno/365 giorni = 0,34 mg/kg</p>

Figura 1: Calcolo del fabbisogno annuale di sangue e apporto di ferro trasfusionale

Fabbisogno trasfusionale annuale (HT 60%)	Fabbisogno trasfusionale annuale (HT 70%)	Volume di GR puri (100%)	Apporto giornaliero in ferro
100–150 ml/Kg	80–120 ml/Kg	60–90 ml/Kg	0,18–0,27 mg/Kg
150–200 ml/Kg	120–160 ml/Kg	90–120 ml/Kg	0,27–0,36 mg/Kg
200–250 ml/Kg	160–200 ml/Kg	120–150 ml/Kg	0,36–0,44 mg/Kg
250–300 ml/Kg	200–240 ml/Kg	150–180 ml/Kg	0,44–0,53 mg/Kg

Tabella 5: Rapporto tra fabbisogno annuale di sangue e accumulo giornaliero di ferro

L'individuazione di linee guida specifiche per valutare l'intervento di splenectomia in presenza di aumentata richiesta trasfusionale è complessa a causa della mancanza di informazioni sui livelli di ematocrito del sangue trasfuso e dell'incertezza sulle conseguenze a lungo termine della splenectomia, tra cui sepsi e trombosi. Inoltre, la decisione di effettuare la splenectomia deve considerare l'aderenza del singolo paziente a seguire un trattamento ferrochelante adeguato per il controllo del sovraccarico di ferro trasfusionale. Tuttavia, se il fabbisogno trasfusionale annuo è superiore a 200 ml/kg/anno di globuli rossi puri, la splenectomia costituisce una potenziale strategia per ridurre l'accumulo di ferro.

Reazioni avverse

La trasfusione di sangue espone il paziente ad una quantità di rischi. Pertanto, è importante continuare a migliorare la

sicurezza del sangue e trovare il modo di ridurre il fabbisogno trasfusionale e il numero di esposizione ai donatori.

Gli eventi avversi associati con le trasfusioni includono (vedi **Tabella 6**):

- **Reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche:** erano frequenti nelle decadi passate, ma si sono ridotte notevolmente con la leucodeplezione specialmente la leucodeplezione pre-deposito che riduce nettamente la liberazione di citochine e l'alloimmunizzazione leucocitaria. Se non è possibile un'efficace leucodeplezione, ai pazienti che presentano queste reazioni dovrebbe essere somministrato un antipiretico prima della trasfusione. Poiché la febbre può dipendere sia da una reazione trasfusione emolitica sia dalla somministrazione di un'unità di sangue con contaminazione batterica, queste cause devono sempre essere accuratamente valutate in un paziente che presenta febbre durante la trasfusione.

ACUTA	FREQUENZA	RITARDATA	FREQUENZA
Emolitica (intravascolare)	1 / 25.000	Alloimmune	1 / 100
Anafilattica	1 / 50.000	Emolitica (extravascolare)	1 / 2.500
Febbrile non emolitica	1 / 100	GvHD	Rara
Allergica (orticaria)	1 / 100		
TRALI	1 / 10.000		

Tabella 6: Tipi di reazioni trasfusionali (RT) immunomediate e loro frequenza

- **Reazioni allergiche:** possono essere da lievi a gravi. Sono dovute principalmente alle proteine plasmatiche anche se sono notevolmente ridotte dopo la rimozione del plasma. Le manifestazioni più lievi comprendono orticaria, prurito, arrossamento e sono generalmente mediate dalle Ig E. Reazioni più gravi come stridore laringeo, broncospasmo, ipotensione o altri sintomi di anafilassi possono verificarsi specialmente in pazienti con deficit di Ig A e anticorpi anti Ig A. Reazioni allergiche occasionali di grado lieve possono essere prevenute dall'uso di antistaminici o di cortisonici prima della trasfusione. Reazioni allergiche ricorrenti possono essere marcatamente ridotte con l'uso di globuli rossi lavati per rimuovere il plasma. Pazienti con deficit di Ig A che presentano reazioni allergiche gravi possono aver bisogno di sangue proveniente da donatori con deficit di Ig A. Un paziente a rischio di reazioni allergiche può trarre beneficio dalla somministrazione di globuli rossi lavati.
- **Reazioni emolitiche acute:** iniziano entro pochi minuti o talvolta dopo ore dall'inizio di una trasfusione e sono caratterizzate dall'insorgenza brusca di febbre, brividi, dolori lombari, dispnea, e emoglobinuria e shock. Queste reazioni sono rare e di solito avvengono proprio per errori nell'identificazione del paziente o nella tipizzazione del sangue o nel test di compatibilità. Il rischio di ricevere il sangue sbagliato è maggiore per il paziente talassemico che si trasferisce da un centro ad un altro o è ricoverato in un ospedale dove non è nota la sua storia clinica. Le reazioni emolitiche in questi pazienti possono anche essere evitate con (1) l'uso di metodi ottimali per

identificare il paziente controllando il campione di sangue con le prove di compatibilità, (2) accurato controllo del campione dell'unità donata presso il centro trasfusionale, (3) aderenza ai protocolli standard per la ricerca di anticorpi ed effettuando le necessarie prove di compatibilità delle unità donate, (4) identificazione ripetuta del paziente prima di trasfondere il sangue. In molte unità trasfusionali due membri del reparto controllano l'identità della sacca e del ricevente prima di iniziare la trasfusione.

Se vi sono segni e sintomi suggestivi di una reazione emolitica acuta la trasfusione deve essere immediatamente sospesa; devono essere somministrati liquidi per via endovenosa per mantenere il volume intravascolare. I diuretici possono aiutare a preservare la funzione renale. La coagulazione intravascolare disseminata può richiedere misure terapeutiche aggiuntive come l'eparina. Presso il centro trasfusionale devono essere ricontrollate le prove crociate tra il paziente e l'unità di sangue utilizzata come pure eventuali alloanticorpi non ancora individuati.

- **Reazioni trasfusionali tardive:** si verificano 5–14 giorni dopo la trasfusione e sono caratterizzate da anemia, malessere e ittero. Queste reazioni possono dipendere da alloanticorpi non ancora identificati prima della trasfusione o dalla produzione di un nuovo anticorpo. Un campione del paziente dovrebbe essere mandato al centro trasfusionale per la ricerca di nuovi anticorpi e per ripetere le prove crociate sull'ultima unità somministrata.
- **Anemia emolitica autoimmune** è una complicanza molto grave della terapia

trasfusionale di solito dovuta ad alloimmunizzazione. Anche i globuli rossi di una unità apparentemente compatibile possono avere una sopravvivenza più breve e la concentrazione di emoglobina può cadere ben al di sotto dell'abituale livello pre-trasfusionale. Si verifica la distruzione sia dei globuli rossi del donatore che del ricevente. La valutazione sierologica effettuata al centro trasfusione di solito evidenzia la presenza di un anticorpo che reagisce con un ampio spettro di cellule e non mostra specificità per un particolare antigene. Gli steroidi, i farmaci immunosoppressori e le immunoglobuline e.v. sono usati per il trattamento di questa condizione, anche se si possono avere scarsi benefici. Alcuni pazienti sono anche stati trattati con rituximab, ma, al momento attuale, l'efficacia di questo farmaco non è ben definita. L'anemia emolitica autoimmune si verifica più frequentemente in pazienti che iniziano la terapia trasfusionale in età avanzata (Rebulla 1991) e questa condizione dovrebbe attentamente essere valutata prima di instaurare un trattamento trasfusionale in adolescenti e adulti con talassemia intermedia.

- **Danno polmonare acuto**

trasfusione-correlato (TRALI) è una complicanza potenzialmente grave, di solito causata da anticorpi specifici antineutrofili o anti-HLA (Swanson 2006). È caratterizzata da dispnea, tachicardia, febbre ed ipotensione durante o entro sei ore dalla trasfusione. È presente ipossiemia e la radiografia del torace mette in evidenza infiltrati bilaterali tipici dell'edema polmonare sebbene non vi sia un sovraccarico circolatorio. Il trattamento consiste in ossigenoterapia,

somministrazione di steroidi e diuretici, e, se necessario, ventilazione assistita.

- **Malattia da trapianto contro l'ospite trasfusione indotta (GvHD-TI)** è causata da linfociti attivati contenuti nelle unità di sangue trasfuso. È una complicanza trasfusionale rara ma spesso fatale. I pazienti immunodepressi sono particolarmente a rischio ma può anche verificarsi in soggetti immunocompetenti trasfusi con sangue proveniente da un donatore aploidentico, per esempio un membro della famiglia. La GvHD-TI di solito si verifica entro 1-4 settimane dalla trasfusione ed è caratterizzata da febbre, eruzione cutanea, disfunzione epatica, diarrea e pancitopenia dovuta a danno midollare. Per ridurre il rischio di GvHD -TI si dovrebbe evitare la donazione di sangue da parte di un membro della famiglia o, se utilizzato, dovrebbe essere irradiato prima della trasfusione. La sola leucodeplezione è insufficiente per la prevenzione di questa complicanza.
- **Trasfusione associata a sovraccarico circolatorio** si può verificare in presenza di una disfunzione cardiaca già nota o misconosciuta o quando la velocità di infusione è eccessivamente elevata. I segni e sintomi comprendono dispnea e tachicardia e la radiografia del torace mostra i segni classici dell'edema polmonare. Il trattamento si basa sulla riduzione del volume circolatorio e sul supporto cardiaco, se necessario.
- **Trasfusione associata a sovraccarico circolatorio**, come virus, batteri e parassiti, costituisce il maggior rischio della terapia trasfusionale (vedi Capitolo 9: Infezioni nella Talassemia Major). Anche nei paesi dove il rischio residuo di

trasmissione di patogeni significativi dal punto di vista clinico, attraverso il sangue, è stato ridotto ai livelli minimi) i problemi continuano ad esistere o ad emergere perché:

- Un limitato numero di agenti patogeni noti viene testato attraverso lo screening sui donatori (esclusi HPV B-19, HCMV, EBV, HAV, Yersinia enterocolitica, parassiti ad es. malaria)
- È possibile che si verifichi ancora la trasmissione di virus (periodo finestra, soglia di sensibilità dei test)
- Il significato clinico di nuovi agenti infettivi identificati (ad es. HGV, TTV, SEN-V HSV6, 7, 8) non è ancora completamente chiarito e, per questi agenti, non sono effettuati i test sui donatori

- Nuovi agenti infettivi emergenti (WNV, SARS, Avian Flu, prioni) rappresentano un seria minaccia;
- Mancanza di test ampiamente condivisi per i batteri (esogeni ed endogeni), per i protozoi, per esempio come malattia di Chagas, Toxoplasmosi e Babesiosi.

In molte aree dei paesi in via di sviluppo, dove la talassemia è molto diffusa, la persistenza della trasmissione di epatite B, C e HIV sottolinea l'importanza di promuovere la qualità dei centri trasfusionali nazionali, la donazione volontaria di sangue, l'accurata selezione e lo screening dei donatori, e l'adozione di misure preventive adeguate, compresa la vaccinazione, da parte dei servizi di assistenza pubblica.

Raccomandazioni

- Accurata selezione e screening dei donatori e donazione del sangue volontaria, regolare non retribuita.
- Conferma della diagnosi di talassemia major.
- Prima di iniziare la terapia trasfusionale, confermare i criteri clinici e di laboratorio.
- Prima dell'inizio delle trasfusioni, procedere anche alla tipizzazione degli antigeni dei globuli rossi almeno per C, E e Kell.
- Ad ogni trasfusione, si raccomanda di somministrare sangue compatibile ABO, Rh (D), e compatibile anche per C, E ed antigene Kell.
- Prima di ogni trasfusione, accertare la completa compatibilità e la ricerca di nuovi anticorpi.
- Registrare la presenza di anticorpi anti-globuli rossi, le reazioni trasfusionali e il fabbisogno trasfusionale annuale di ciascun paziente.
- Utilizzare globuli rossi concentrati leucodepleti. Si raccomanda la filtrazione pre-deposito, ma è adeguata anche la filtrazione in laboratorio presso il centro trasfusionale o al letto del paziente (bedside).
- Trasfondere globuli rossi lavati per i pazienti che hanno gravi reazioni allergiche.
- Utilizzare globuli rossi conservati in CPD-A, freschi quanto più possibile (meno di una settimana dalla raccolta) e in soluzioni additive da meno di 2 settimane.
- Trasfondere ogni 2–5 settimane, mantenendo livelli di emoglobina pre-trasfusionale >9–10,5 g/dl, ma possono essere necessari livelli più elevati (11–12 g/dl) per i pazienti con complicanze cardiache.
- Mantenere l'emoglobina post-trasfusionale non >14–15 g/dl.

Il **sovraccarico di ferro** si verifica quando l'apporto di ferro è aumentato per un periodo di tempo considerevole, come conseguenza di ripetute trasfusioni di sangue o per assorbimento di ferro incrementato attraverso l'apparato gastrointestinale (GI). Entrambe queste condizioni sono presenti nella talassemia, dove la terapia trasfusionale rappresenta la principale causa di sovraccarico di ferro nella talassemia major, mentre l'aumentato assorbimento GI di ferro è il fattore più importante nella talassemia intermedia.

Poiché nell'uomo non esiste un meccanismo per eliminare il ferro in eccesso, esso deve essere rimosso con la terapia chelante che rappresenta, dopo la terapia emotrasfusionale, il secondo importante presidio del trattamento clinico dei pazienti affetti da talassemia.

Apporto di ferro

Trasfusione di sangue

La conoscenza del calcolo della quantità di ferro che viene introdotta con le emotrasfusioni ha raggiunto un livello elevato di precisione, per cui è possibile stabilire in maniera esatta la terapia ferrochelante più appropriata per ogni paziente. Semplici calcoli, come ad esempio quelli descritti nel capitolo sulla trasfusione di sangue di questo libro, possono fornire al medico curante informazioni specifiche.

Nel caso in cui difficoltà organizzative o di altro genere non consentano tale stima, è possibile effettuare un calcolo

approssimativo, partendo dal presupposto che ciascuna unità di sangue donato contiene circa 200 mg di ferro.

Così, a prescindere dal fatto che il sangue utilizzato sia concentrato, semi-concentrato o diluito con soluzioni additive, se viene somministrata un'unità di sangue, essa contiene approssimativamente 200 mg di ferro.

Secondo i protocolli trasfusionali raccomandati per la talassemia major vengono trasfusi generalmente 100–200 ml di globuli rossi concentrati (GRC) per Kg di peso ogni anno (che equivalgono a 116–233 mg di ferro per Kg di peso per anno o 0,32–0,64 mg/Kg/die). Un regime trasfusionale regolare, determina un aumento dei depositi di ferro a livelli notevolmente superiori alla norma se non viene intrapreso un trattamento chelante adeguato.

Aumentato assorbimento gastrointestinale di ferro

Normalmente la quantità di ferro assorbita dall'intestino è di 1–2 mg/die, ma nei pazienti con talassemia che non ricevono trasfusioni l'assorbimento del ferro aumenta svariate volte.

E' stato valutato che l'assorbimento del ferro è superiore alle perdite quando a livello del midollo osseo l'espansione dei precursori eritroidi è 5 volte superiore rispetto ai valori dei soggetti sani.

Peso del paziente	20 kg	35 kg	50 kg	65 kg
Volume di GR puri (ml) trasfusi annualmente (se 100–200 ml/kg/anno)	2000–4000	3500–7000	5000–10000	6500–13000
Apporto annuale di ferro trasfusionale (g)	2,3–,6	4,1–8,2	5,8–11,6	7,5–15,1
Apporto giornaliero di ferro trasfusionale (mg)	4,7–9,5	11,1–22,2	15,9–31,8	20,6–41,5

Tabella 1: Esempi di incremento dei depositi di ferro con la trasfusione in assenza di chelazione

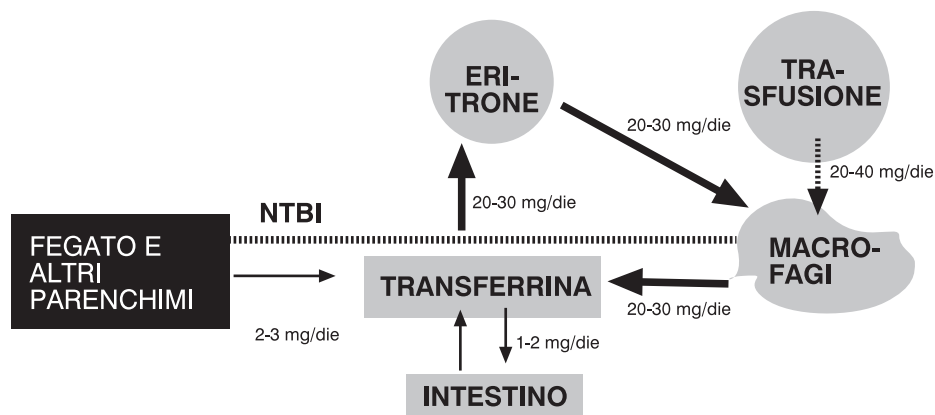


Figura 1: Schema semplificato del turnover del ferro in adulti sani riportato con le frecce in grassetto. La linea tratteggiata indica l'effetto della trasfusione sul turnover del ferro, con aumento giornaliero di distribuzione di ferro eme ai macrofagi che porta ad un maggiore rilascio di ferro dai macrofagi, saturazione della transferrina e la comparsa di Ferro Non Legato alla Transferrina (NTBI) nel sangue. Questo determina un aumento di captazione di ferro da parte del fegato e di altri parenchimi, come ad esempio il cuore e le ghiandole endocrine.
(Adattato da Porter JB. Hematol Oncol Clin North Am. 2005; 19:1-6)

Un regime trasfusionale che assicuri un'emoglobina pretrasfusionale intorno ai 9 g/dl è in grado di prevenire l'espansione midollare (Cazzola, 1997). Nei soggetti che sono trasfusi in modo insufficiente o inadeguato, la quota di ferro assorbita è di 3–4 mg/die o più, pari ad un apporto di 1–2 grammi di ferro per anno.

Tossicità da sovraccarico di ferro

Meccanismo di tossicità del ferro

Il ferro è altamente reattivo poiché può trasformarsi alternativamente in due forme – ferro III e ferro II – attraverso una reazione che comporta il guadagno o la perdita di elettroni con la produzione di radicali liberi

pericolosi (atomi o molecole con elettroni spaiati). Questi possono danneggiare i lipidi di membrana, gli organuli cellulari e il DNA causando morte cellulare e generazione di fibrosi. In condizioni normali il ferro è "mantenuto sicuro" legato a molecole come la transferrina, ma in condizioni di sovraccarico di ferro la loro capacità di legare il ferro viene superata sia a livello cellulare che nel compartimento plasmatico. Il "ferro libero" che si forma danneggia molti tessuti dell'organismo ed è letale se non viene eliminato con la terapia ferrochelante.

Complicanze del sovraccarico di ferro

Il sovraccarico di ferro trasfusionale non trattato nella talassemia major è letale nella seconda decade di vita, generalmente per le complicanze cardiache che determina (Zurlo 1989). Il sovraccarico di ferro è anche responsabile di danno a carico dell'ipofisi, determinando ipogonadismo e ritardo di crescita. Sono anche osservate complicanze endocrine come diabete, ipotiroidismo e ipoparatiroidismo. Un'altra importante complicanza è rappresentata dal danno epatico con fibrosi ed eventuale cirrosi, specialmente se è presente una concomitante epatite cronica. (Queste complicanze d'organo sono descritte più dettagliatamente nei capitoli successivi di questo libro).

Monitoraggio del sovraccarico di ferro

È fondamentale un monitoraggio continuo per valutare in modo più accurato il sovraccarico di ferro per istituire regimi di ferrochelazione efficace come ad esempio quelli illustrati nel presente capitolo, adeguati alle esigenze specifiche del singolo paziente.

Tuttavia alcuni principi generali di monitoraggio del sovraccarico di ferro devono essere applicati ad ogni tipo di trattamento ferrochelante adottato:

Ferritina sierica

Si tratta di un esame relativamente facile da eseguire, ben standardizzato, che permette in genere la correlazione con i depositi di ferro dell'organismo e rappresenta un indice prognostico rilevante nella talassemia major. Fino ad un valore di circa 3.000 µg/L la ferritina sierica è contenuta in forma di ferro-libero dai macrofagi, ma al di sopra di questi valori il ferro in eccesso "fuoriesce" dagli epatociti (Worwood, 1984; Davis, 2004). Le variazioni diventano particolarmente marcate giorno per giorno: sovraccarico di ferro elevato, infiammazione, epatite e/o danni epatici possono falsamente aumentare il livello della ferritina sierica, mentre il deficit di vitamina C lo riduce. Un aumento improvviso e inatteso della ferritina deve far orientare verso un'epatite, altre infezioni o stati infiammatori. Nella talassemia intermedia, la ferritina sierica tende a sottostimare il grado di sovraccarico di ferro (Pootrakul 1981; Galanello, 1994). Pertanto, sebbene vi sia un'ampia correlazione tra il livello sierico di ferritina e il ferro epatico, la determinazione del sovraccarico di ferro soltanto attraverso la ferritina sierica può risultare insufficiente (Olivieri 1995). Tuttavia almeno cinque studi hanno dimostrato una correlazione tra il grado della ferritina sierica e la prognosi (Gabutti V e Piga A. 1996; Olivieri, N. e coll 1994; Telfer PT, e coll. 2000; Davis BA, e coll. 2004; Borgna-Pignatti e coll. 2004). Studi clinici hanno documentato un rischio significativamente inferiore di malattia cardiaca e morte in almeno due terzi dei casi in cui i livelli sierici di ferritina si sono mantenuti al di sotto 2.500 µg/L (con

desferrioxamina) per un periodo di dieci anni e oltre (Olivieri, 1994). Osservazioni su casistiche più numerose di pazienti evidenziano che il mantenimento di livelli ancora più ridotti di ferritina sierica intorno a 1000 mg/L si associa ad ulteriori vantaggi (Borgna-Pignatti e coll, 2004) (Tabella 2).

Concentrazione di ferro epatico (LIC)

La concentrazione di ferro epatico è ora considerato il valore di riferimento per la stima del sovraccarico di ferro ed è stato dimostrato che è in grado di predire in modo accurato i depositi di ferro totale nell'organismo (Angelucci, 2000), con la formula:

Depositi di ferro corporeo totale in mg/kg = 10,6 x la LIC (in mg/g di peso secco)

I valori di LIC sono normali fino a 1,8 mg/g di peso secco, e livelli fino a 7 mg/g di peso secco osservati in alcune casistiche di soggetti non talassemici non presentano apparenti effetti avversi.

Diversi studi hanno documentato una correlazione tra l'elevato contenuto di concentrazione di ferro epatico (LIC) (circa 15–20 mg/g di peso secco) con un peggioramento della prognosi (Brittenham, 1994; Telfer, 2000), della progressione della fibrosi epatica (Angelucci, 1997) o di alterazione della funzionalità epatica (Jensen, 2003).

Tabella 2: Determinazione e interpretazione della ferritina sierica

Vantaggi

- Facile da valutare
- Basso costo
- Misurazioni ripetute utili per il monitoraggio della terapia chelante
- Correlazione positiva con morbilità e mortalità

Svantaggi

- Misurazione indiretta del sovraccarico di ferro
- Fluttuazioni in risposta a stati infiammatori, alterazione della funzionalità epatica, carenze metaboliche
- Necessarie ripetute misurazioni

In assenza di una precoce terapia ferrochelante, il rischio di sovraccarico di ferro a livello del miocardio aumenta in rapporto al numero di unità di sangue trasfuse (Buja and Roberts, 1971; Jensen, Blood 101, 4632, 2003). Tuttavia, studi più recenti hanno individuato che vi è discordanza tra l'accumulo di ferro a livello del fegato e del cuore in alcuni pazienti sottoposti a ferrochelazione: pazienti che presentano un aumento di ferro epatico possono avere valori normali di ferro cardiaco, mentre pazienti con normale o quasi normale accumulo di ferro epatico

possono avere un aumento del ferro cardiaco. Il controllo del ferro totale dell'organismo nel corso degli anni è importante per la prognosi, ma le concentrazioni di ferro epatico sono meno importanti rispetto al ferro cardiaco per individuare il rischio immediato di compromissione cardiaca. Così, mentre il controllo a lungo termine del ferro corporeo è importante per la prognosi, il rischio di danno d'organo specifico al fegato o al cuore, deve essere valutato in modo appropriato misurando il ferro nell'organo interessato.

Tabella 3: Determinazione della LIC mediante biopsia epatica

Vantaggi

- Misurazione diretta della LIC
- Standard di riferimento convalidato
- Quantitativa, specifica e sensibile
- Valida per la misurazione del deposito di ferro non-eme
- Fornisce indicazioni sulla istologia / patologia del fegato
- Correlazione positiva con morbilità e mortalità

Svantaggi

- Procedura invasiva, dolorosa associata potenzialmente a gravi complicanze
- Rischio di errore sul campione, in particolare in pazienti con cirrosi
- Richiede operatori esperti e tecniche di laboratorio standardizzate

La determinazione della LIC è indicata durante il trattamento dei pazienti nei quali i livelli sierici di ferritina si discostano dai risultati attesi (quelli con sospetta epatite coesistente, o pazienti in terapia ferrochelante con risultati variabili o incerti), poiché quest'indagine può limitare il rischio di prescrivere dosaggi insufficienti o eccessivi di farmaco. Dal momento che non è stato ancora trovato il rapporto tra ferritina sierica, sovraccarico di ferro e bilancio di ferro la valutazione della LIC può essere particolarmente utile quando vengono adottati nuovi regimi di ferrochelazione.

La misurazione della LIC può essere effettuata mediante determinazione chimica su un campione ottenuto da biopsia epatica (campione fresco o fissato con paraffina) (Tabella 3) o con metodi non invasivi come ad esempio la biosusceptometria magnetica (SQUID) (Brittenham 1994) o la risonanza magnetica per immagini (MRI) (Tabella 4). La biopsia è una procedura invasiva, ma in mani esperte ha un basso indice di complicanze (Angelucci 1997). Un campione di dimensioni insufficienti (<1 mg/g di peso secco, 4 mg di peso umido o 2,5 cm circa di lunghezza) o un'irregolare distribuzione di ferro, in particolare in presenza di cirrosi (Villeneuve, 1996) può dare risultati incerti.

La LIC può anche essere misurata con precisione utilizzando la SQUID (Superconducting Quantum Interferenze Device). Tuttavia, sono attualmente disponibili solo quattro apparecchiature in tutto il mondo: sono costose sia per l'acquisto che per la manutenzione, e richiedono la formazione di personale dedicato. La misurazione del ferro con la SQUID ha il vantaggio di essere molto precisa ma ogni strumento ha bisogno di essere calibrato individualmente.

La LIC ora può anche essere misurata con la risonanza magnetica per immagini, in precedenza limitata ad una gamma lineare relativamente ristretta. Recentemente è stata descritta una metodica la R2 o tecnica Ferriscan che sembra essere accettabile per la linearità e la riproducibilità oltre la gamma di interesse clinico (St Pierre TG, e coll, 2005). La tecnica dimostra sensibilità media >85% e specificità >92% fino ad una LIC di 15 mg/g di peso secco, ed è stata registrata nell'UE e negli USA. Per la calibrazione, la strumentazione RM deve utilizzare un Phantom fornito dalla compagnia produttrice, mentre i dati acquisiti sono inviati tramite Internet per l'analisi attraverso un software dedicato Ferriscan (a pagamento per ogni scansione analizzata). Un particolare

vantaggio di questa tecnica è che può essere applicata, dopo una breve formazione, in qualsiasi centro che abbia in dotazione un'apparecchiatura di RM sufficientemente recente (vedi **Tabella 4**).

Il controllo regolare della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ha consentito la identificazione di un gruppo di pazienti con prognosi sfavorevole ad alto rischio di presentare insufficienza cardiaca e morte che hanno risposto bene alla intensificazione della terapia con desferrioxamina (Davis e coll, 2004). Pazienti con riduzione della frazione di eiezione al di sotto dei valori di riferimento per il metodo utilizzato hanno un aumento del rischio 35 volte superiore di insufficienza cardiaca e di morte, con un intervallo medio di progressione di 3,5 anni consentendo un margine di tempo per l'intensificazione del trattamento ferrochelante.

La funzione ventricolare sinistra può essere quantificata con la RMI, con MUGA o con l'ecocardiogramma.

I primi due metodi hanno il vantaggio rispetto all'ecocardiogramma di essere meno operatore-dipendente e quindi più

facilmente adattabili a un monitoraggio longitudinale.

Valutazione del ferro nel miocardio (T2* o altre misurazioni)

La valutazione del ferro a livello del miocardio con la RMI è diventato sempre più accessibile, ma richiede esperienza nell'uso e nella sua standardizzazione.

Il valore T2* si riduce nei tessuti quando la concentrazione di ferro aumenta. La riduzione di T2* del miocardio <20 ms (che implica aumento di ferro del miocardio) è associata a una maggiore riduzione della funzione ventricolare sinistra (VS) (Anderson e coll, 2001). Per esempio, pazienti con valori T2* >20 ms hanno un rischio molto basso di avere una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ridotta. Valori di T2* tra 10–20 ms indicano fino al 10% di rischio; 8–10 ms indicano circa il 18% di rischio di avere una FEVS diminuita; 6 ms indicano circa il 38% di rischio, e valori T2* di soli 4 ms indicano una probabilità di riduzione della FEVS di 70% (Westwood e coll, 2005). In centri in cui tale metodologia è disponibile, il valore T2* può identificare i pazienti che hanno un rischio elevato di sviluppare una

Tabella 4: Determinazione della LIC mediante RMI

Vantaggi

- Valuta il contenuto di ferro in tutto il fegato
- Potenzialmente disponibile ovunque
- Valutazione simultanea dello stato patologico di fegato e cuore

Svantaggi

- Misurazione indiretta della LIC
- Richiede RM I con metodo imaging dedicato

I livelli di ferro epatico possono essere determinati attraverso la tecnica RMI-R2 (spin echo), che è un metodo validato e standardizzato per misurare la LIC.

RMI = Risonanza Magnetica per Immagini

riduzione della FEVS prima che questa si verifichi, permettendo di intervenire precocemente attraverso l'intensificazione del trattamento ferrochelante.

La possibilità di valutare il ferro a livello cardiaco permette un ulteriore modo di stratificare il rischio, consentendo nuove opportunità diagnostiche. Tuttavia i fattori che riguardano il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca in condizioni di sovraccarico di ferro a livello del miocardio sono complessi, mentre il sovraccarico di ferro misurato con T2* non è per se stesso direttamente tossico per le cellule. Fattori che possono incrementare la disponibilità di ferro labile intracellulare in grado di causare danno intracellulare, ad esempio miocarditi, o mancanza di esposizione continua a chelazione intracellulare, possono aumentare il rischio causato dall'eccesso di ferro a livello cardiaco e spiegare perché solo un certo numero di pazienti con livelli ridotti di T2* presenti una funzione cardiaca alterata. Sono ancora necessari dati prospettici sulla correlazione T2* del miocardio e la sopravvivenza. Tuttavia, il rapporto tra i valori ridotti di T2* (<10 ms) e il rischio di disfunzione cardiaca è chiaro (Tabella 5).

Sideruria

La determinazione dell'escrezione del ferro urinario può essere effettuata per valutare l'effetto dell'escrezione di ferro indotta dalla desferrioxamina (circa la metà del ferro totale viene escreto attraverso le urine) o del deferiprone (circa 80% di ferro viene escreto attraverso le urine).

Tuttavia, la variabilità nell'escrezione del ferro giornaliero richiede ripetute determinazioni. L'escrezione di ferro per via fecale contribuisce in modo aggiuntivo, ma variabile (30 -100%) alla totale escrezione del ferro

urinario e dipende dai livelli di deposito del ferro, dalla dose di desferrioxamina e dal livello dell'emoglobina (Pippard 1982).

Ferro plasmatico non legato alla transferrina (NTBI)

In condizioni di sovraccarico di ferro, la transferrina, proteina di trasporto del ferro nel plasma diventa satura e il ferro eccedente rimane non legato alla transferrina (NTBI).

NTBI è prodotto da cellule diverse rispetto alla transferrina, ed è principalmente responsabile dell'alterata distribuzione del ferro in condizioni di sovraccarico di ferro emotrasfusionale. Poiché queste forme di ferro riappaiono rapidamente non appena la concentrazione dei ferrochelanti scompare nel sangue, gli esperti suggeriscono che il trattamento ferrochelante ottimale è di 24 ore (Porter, 1996).

NTBI consiste di diverse sostanze chimiche, solo alcune di esse sono facilmente chelabili e solo alcune di esse hanno attività redox. Un modo per misurare la frazione NTBI che è labile ed ha attività redox è la determinazione del ferro plasmatico in forma labile (test LPI). Comunque, sebbene la misurazione della NTBI (o LPI) si sia rivelata un'indagine utile per valutare come i ferrochelanti interagiscano con i compartimenti del ferro plasmatico, tuttavia, la sua valutazione come indagine di routine per il trattamento e la prognosi ancora non è dimostrata.

Tabella 5: Misurazione del ferro cardiaco mediante RMI

Vantaggi

- Valutazione rapida del contenuto di ferro a livello del setto cardiaco
- I livelli di ferro possono essere quantificati in maniera riproducibile
- I parametri funzionali possono essere esaminati contemporaneamente
- Valutazione simultanea dello stato patologico di fegato e cuore

Svantaggi

- Misurazione indiretta del ferro cardiaco
- Richiede RMI con metodo imaging dedicato
- Tecnicamente specifico
- La metodologia deve essere standardizzata e convalidata

I livelli di ferro cardiaco possono essere rapidamente ed efficacemente valutati con la RMI T2* (gradiente echo).

RMI = Risonanza Magnetica per Immagini

Altri marcatori del danno ossidativo

Sono stati studiati numerosi marcatori del danno ossidativo. La malondialde (MDA) aumenta nel sovraccarico di ferro, mentre gli antiossidanti si riducono.

Vi è stato interesse verso gli antiossidanti o verso i prodotti naturali che contengono proprietà antiossidanti, come ad esempio la Curcumina. Tuttavia, fino a quando non siano disponibili risultati controllati si consiglia cautela nell'uso di queste sostanze, poiché gli effetti degli antiossidanti in presenza di ferro possono essere imprevedibili a causa dell'attività ciclica redox del ferro nella forma di ferro bivalente (II) e in quella di ferro trivalente (III).

Altri marcatori di danno d'organo

Saranno discussi più ampiamente nei successivi capitoli. Tuttavia, i pazienti con sovraccarico di ferro devono essere monitorati per la valutazione dell'ipogonadismo ipogonadotropo (HH) (crescita, sviluppo sessuale e marcatori biochimici di HH), diabete mellito (OGTT annuale), ipotiroidismo e ipoparatiroidismo.

Trattamento del sovraccarico di ferro

Obiettivi della terapia ferrochelante
Obiettivo principale della terapia ferrochelante è quello di mantenere stabilmente livelli di sicurezza del ferro corporeo. Purtroppo, qualora il sovraccarico di ferro si sia verificato, la rimozione del ferro accumulato è lenta e scarsa,

perché solo una piccola parte del ferro è disponibile per la ferrochelazione.

Infatti, quando si somministra un chelante del ferro, solo una piccola parte del farmaco lega il ferro, prima di essere escreto o metabolizzato. In un paziente con sovraccarico di ferro, sono necessari mesi o anni per ridurre il ferro corporeo a livelli di sicurezza, anche con il trattamento più intensivo. La ferrochelazione deve quindi iniziare presto, (2–3 anni) dopo l’inizio della terapia trasfusionale.

Sembra che il ferro sia rimosso più rapidamente da alcuni tessuti, come ad esempio il fegato, rispetto ad altri – per esempio, il cuore.

L’aumento delle dosi dei ferrochelanti nel tentativo di facilitare la rimozione di ferro comporta il rischio di aumentare la tossicità di un ferrochelante. Il duplice obiettivo della ferrochelazione in pazienti con sovraccarico di ferro è quindi ridurre il ferro tissutale entro livelli di sicurezza, e contemporaneamente rendere il ferro il più sicuro possibile, legando il ferro tossico responsabile dei danni a livello tissutale. Il ferro è continuamente ridistribuito sia a seguito della distruzione dei globuli rossi a livello dei macrofagi che dalla ripartizione nelle molecole di ferritina all’interno delle cellule. Queste stesse frazioni sono redox-attive e potenzialmente nocive; la componente plasmatica di questo ferro (NTBI) è responsabile principalmente del sovraccarico di ferro nei tessuti.

Come accennato in precedenza, NTBI appare entro pochi minuti dall’eliminazione di un chelante dall’organismo. Pertanto, per

realizzare il secondo obiettivo della chelazione – la riduzione al minimo dei compartimenti tossici (labili) del ferro – la copertura ideale è la ferrochelazione per 24 ore al giorno, specialmente per i pazienti con marcato sovraccarico di ferro.

Una volta che i livelli di ferro si siano ridotti, è teoricamente più opportuno diminuire la dose del chelante piuttosto che interrompere o diminuire la frequenza della ferrochelazione.

Desferrioxamina (Desferal® DFO o deferoxamina)

La desferrioxamina è stata introdotta nell’uso clinico fin dal 1970 ed è stata ampiamente utilizzata per infusione sottocutanea fin dal 1980. Il trattamento con desferrioxamina: 1) iniziato entro 2–3 anni dall’inizio della terapia trasfusionale, 2) effettuato con regolarità e 3) in dosi adeguate, ha determinato un ottimo impatto sulla sopravvivenza e sulle complicanze del sovraccarico di ferro a livello cardiaco e di altri organi (Brittenham, 1994; Piga, 1996; Borgna-Pignatti, 2004).

I maggiori svantaggi del trattamento sono rappresentati dal costo elevato e dalle modalità di somministrazione per via parenterale.

Meccanismo di azione e farmacologia

A causa della sua dimensione molecolare, la desferrioxamina è scarsamente assorbita a livello intestinale. A dosaggi più elevati, è maggiore la percentuale di ferro escreta con le feci, piuttosto che con le urine. Il ferro

escreto nelle urine deriva dalla distruzione dei globuli rossi nei macrofagi, mentre il ferro escreto con le feci deriva dal ferro chelato a livello epatico (Hershko, 1979; Pippard, 1982). La desferrioxamina ha un breve emivita plasmatica (emivita iniziale 0,3 h), poiché viene rapidamente eliminata con le urine e con la bile. Il processo di chelazione del ferro cessa subito dopo la sospensione dell'infusione del farmaco. L'efficacia della desferrioxamina (misurata in termini di percentuale della dose escreta sotto forma legata al ferro) somministrata a intervalli standard di 8–12 ore per 5–7 giorni a settimana è circa il 14%. L'escrezione di ferro con desferrioxamina aumenta con la dose, in rapporto ai depositi di ferro nell'organismo e, nei pazienti con deficit di vitamina C, con la somministrazione di vitamina C.

Evidenza dell'efficacia della desferrioxamina

Effetti sulla ferritina sierica

L'esperienza clinica di oltre tre decenni indica che la ferritina può essere controllata con la desferrioxamina in monoterapia, e che il mantenimento della ferritina sierica <2.500 µg/L con questo farmaco è strettamente legato alla prevenzione della malattia cardiaca e al miglioramento della sopravvivenza (Olivieri, 1994).

Tuttavia, solo di recente sono diventati disponibili i risultati di uno studio prospettico formale sulla dose necessaria per stabilizzare o diminuire la ferritina sierica in grandi casistiche.

Lo studio – una valutazione prospettica sulle variazioni dei livelli di ferritina e della LIC in rapporto alla dose, in 290 pazienti con

talassemia major (Cappellini, 2006) – ha dimostrato che una dose media giornaliera di 42 mg/kg ha determinato una lieve diminuzione della ferritina sierica di 364 mg/L a un anno, mentre una dose giornaliera di 51 mg/kg ha portato ad una riduzione media della ferritina di circa 1.000 µg/L in un anno. Pertanto, se la ferritina sierica è >2.500 µg/L, è raccomandata una dose giornaliera media di almeno 50 mg/kg/die (tranne nei bambini – vedi sotto).

Effetti sul ferro epatico

La desferrioxamina somministrata almeno 5 volte a settimana e a dosi adeguate, è efficace nel controllo del ferro epatico e quindi del ferro corporeo totale (Brittenham, 1994). La correlazione tra la dose e le variazioni della LIC non è stata esaminata sistematicamente. Uno studio recente (Cappellini, 2006), ha documentato che una dose media giornaliera di 37 mg/kg stabilizza la LIC nei pazienti con valori basali di LIC compresi tra 3 e 7 mg/g di peso secco. Per pazienti con valori di LIC compresi tra 7 e 14 mg/g di peso secco, una dose media di 42 mg/kg ha determinato una modesta diminuzione di 1,9 mg/kg di peso secco. Nei pazienti con valori di LIC >14 mg/g di peso secco, una dose media di 51 mg/kg riduce la LIC a una media di 6,4 mg/g di peso secco.

Quindi è raccomandata una dose di 50 mg/kg almeno 5 giorni a settimana, necessaria per ottenere una significativa riduzione della LIC a livelli ottimali (vedi sopra). Va sottolineato che queste sono indicazioni di media e che le dosi richieste possono aumentare o diminuire secondo le esigenze trasfusionali (Cohen, 2005).

Effetti sulla funzione cardiaca

Da lungo tempo è noto che la terapia ferrochelante sottocutanea può far regredire

la malattia cardiaca asintomatica (Freeman, 1983, 1989; Wolfe, 1985; Aldouri e coll, 1990).

Dall'introduzione della desferrioxamina, l'incidenza delle malattie cardiache indotte dal ferro si è ridotta progressivamente in coorti di pazienti – con un fattore chiave – rappresentato dall'età di inizio del trattamento (Brittenhan, 1994; Borgna-Pignatti, 2004).

La malattia cardiaca sintomatica può essere prevenuta con alte dosi di DFO per infusione endovenosa (Marcus, 1984; Cohen, 1989). Gli stessi risultati si possono ottenere, con prognosi eccellente a lungo termine, con dosi più ridotte (50–60 mg/kg/die – vedi qui di seguito) e, di conseguenza, con minore tossicità del farmaco (Davis, 2000 e 2004). In genere, dosi di 50–60 mg/kg/die per via endovenosa continua normalizzano in maniera significativa la FEVS in un periodo di tre mesi (Anderson L J e coll, 2004), prima che i depositi di ferro epatico e cardiaco si siano normalizzati. Tuttavia, se si è sviluppata insufficienza cardiaca avanzata prima dell'intensificazione del trattamento, le possibilità di successo della terapia di salvataggio sono ridotte.

Pertanto si raccomanda un trattamento precoce se vi è una funzione ventricolare sinistra ridotta. Una volta che la funzione cardiaca è migliorata, è fondamentale una buona compliance per mantenere i risultati raggiunti, specialmente se vi è ancora elevato accumulo di ferro a livello del miocardio (Davis, 2004).

Effetti sul ferro cardiaco (T2*)

E' stato dimostrato che il trattamento endovenoso continuo con desferrioxamina riduce la quantità di ferro nel miocardio, anche in condizione di sovraccarico marcato a livello cardiaco, con valori medi di T2* nel miocardio <6 ms (Anderson e coll, 2004). Il livello medio di miglioramento nel sovraccarico elevato di ferro cardiaco è di circa 3 ms/anno: se il miglioramento fosse lineare sarebbero necessari diversi anni per normalizzare la T2* >20 ms (Porter 2002).

Nei pazienti con valori di T2* basale compresi tra 8–20 ms, il trattamento per via sottocutanea a dosi relativamente basse di 35 mg/kg ha mostrato un miglioramento medio di T2* di 1,8 ms in più di un anno (Pennell 2006). Con una dose maggiore di 40–50 mg/kg, cinque giorni a settimana, i pazienti hanno avuto un miglioramento di 3 ms in più di un anno (Porter e coll, 2005). Un miglioramento di T2* cardiaca è stato confermato anche con dosi ridotte e intermittenti, in due studi prospettici randomizzati (Pennell, 2006; Tanner, 2007).

Effetti sulla morbilità

La terapia regolare per via sottocutanea iniziata prima dell'età di 10 anni riduce l'incidenza di ipogonadismo (Bronspiegel-Weintrob, 1990), così come di altri disturbi endocrini, tra cui il diabete mellito (Brittenham, 1994; Olivieri, 1994; Borgna-Pignatti, 2004) (Tabella 6).

Effetti sulla sopravvivenza e complicanze del sovraccarico di ferro

Come riportato in precedenza, la desferrioxamina è stata utilizzata per la prima volta per il trattamento di sovraccarico di

ferro nella talassemia negli anni 1970, ma è stata ampiamente utilizzata per infusione solo dopo il 1980. L'uso regolare di DFO ha messo in evidenza che la sopravvivenza dei pazienti nati tra il 1960 ad oggi è migliorata (vedi

Figura 2). Da notare che solo i pazienti nati dopo il 1980 hanno potuto incominciare il trattamento ferrochelante in età precoce, e che l'età di inizio del trattamento è un fattore fondamentale per ottenere risultati

Tabella 6: Riduzione delle complicanze in una coorte di pazienti nati dopo l'introduzione della desferrioxamina

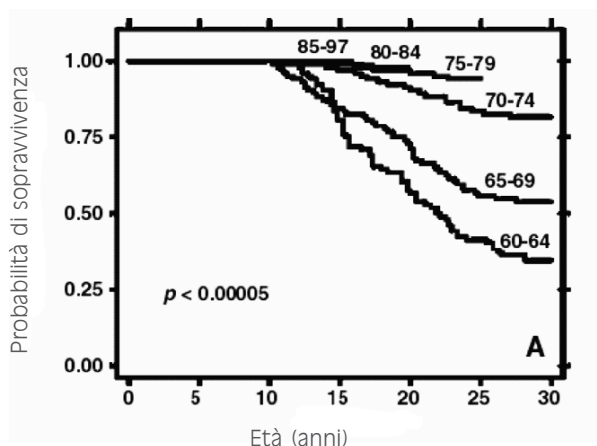
	Nati 1970-74 *	Nati 1980-84 †
Decesso a 20 anni	5%	1%
Ipogonadismo	64.5%	14.3%
Diabete	15.5%	0.8%
Ipotiroidismo	17.7%	4.9%

* DFO, IM introdotto nel 1975

† DFO, SC introdotto nel 1980

Nel 1995, 121 pazienti sono passati a DFP (non registrato in quell'epoca).

Figura 2: Aumento delle probabilità di sopravvivenza (% di soggetti vivi per età) con la terapia con desferrioxamina nella talassemia, dovuta alla ridotta tossicità cardiaca del ferro, in coorti di pazienti nati tra il 1960-64 e 1995-97 (Borgna-Pignatti, 2004).



soddisfacenti (Borgna-Pignatti, 2004; Brittenham e coll, 1994; Davis e coll, 2004).

La desferrioxamina deve essere somministrata almeno cinque giorni a settimana per migliorare la sopravvivenza (Piga, 1996). Le complicanze fatali del sovraccarico di ferro sono diminuite se il ferro corporeo è mantenuto al di sotto di determinati livelli critici (valutati attraverso la misurazione del ferro epatico) (Brittenham, 1994) (vedi sotto).

Effetti indesiderati della desferrioxamina

Reazioni cutanee locali, come prurito, eritema, indurimento, disagio lieve o moderato, sono comuni e possono dipendere dalla diluizione inadeguata della desferrioxamina. La formazione di un'ulcera nel sito di una recente infusione dipende dalla infusione intradermica di desferrioxamina e l'ago dovrà essere posizionato, nelle infusioni successive, in sede più profonda.

L'infezione da *Yersinia enterocolitica*, che rappresenta un rischio importante associato al trattamento con desferrioxamina (descritta in maniera più dettagliata nel Capitolo 9: Infezioni nella Talassemia Major). Questa infezione può essere difficile da diagnosticare. Comunque, quando vi è un sospetto clinico fondato della possibile esistenza dell'infezione, il trattamento con desferrioxamina va sospeso

temporaneamente. L'infezione deve essere sospettata in ogni paziente con febbre, specialmente se associata a dolore addominale, diarrea e va trattata come un'urgenza medica. La desferrioxamina può essere ripresa quando i sintomi si sono attenuati o al termine del trattamento antibiotico. Altre infezioni come quelle da *Klebsiella* possono essere esacerbate dall'uso continuo di desferrioxamina.

È necessario sospendere la desferrioxamina in caso di febbre inspiegabile, fino a quando la causa non sia stata individuata e non sia stata iniziata terapia antibiotica. La decisione su quando riprendere il trattamento con desferrioxamina richiede esperienza clinica e una scrupolosa valutazione dei potenziali rischi e benefici. Ad esempio, un paziente con sovraccarico di ferro cardiaco elevato o con alterata funzionalità cardiaca può essere ad alto rischio se viene mantenuta la desferrioxamina nel corso di un episodio settico.

L'allergia grave alla desferrioxamina è un evento raro e va essere trattata con un'accurata desensibilizzazione condotta sotto stretto controllo medico (Bosquet 1983, Miller 1981). La desensibilizzazione generalmente da buoni risultati, ma può essere necessario ripeterla più volte nello stesso paziente. Se non si ottengono risultati, deve essere valutato l'uso di un chelante alternativo come deferiprone o deferasirox (vedi sotto).

Complicanze dose-correlate

La somministrazione di eccessivo dosaggio di desferrioxamina può causare le seguenti complicanze nei pazienti che non hanno depositi marcati di ferro:

- **Disturbi uditivi:** La desferrioxamina, somministrata a dosi elevate, può determinare deficit uditivo di tipo neurosensoriale alle alte frequenze, tinniti e sordità, in particolare nei bambini piccoli con sovraccarico di ferro ridotto (Olivieri, 1986), e quando l'indice terapeutico è elevato (>0.025) (Porter, 1989). I deficit neurosensoriali lievi sono reversibili in alcuni casi, mentre la sordità di solito è permanente. E 'quindi consigliabile il monitoraggio audiometrico annualmente, considerando che le alterazioni audiometriche causate da sovradosaggio della desferrioxamina sono di solito simmetriche mentre le forme asimmetriche sono suggestive di altre patologie.
- **Disturbi oculari:** Sono stati osservati con dosaggi molto elevati (>100 mg/kg/die) di desferrioxamina (Davies, 1991). I sintomi includono cecità notturna, alterata visione dei colori, riduzione dei campi visivi e ridotta acuità visiva. I casi gravi possono presentare i segni di retinite pigmentosa alla fundoscopia, mentre i casi lievi sono evidenziati soltanto con l'elettroretinografia. Il principale fattore di rischio sembra essere la dose elevata del farmaco (Olivieri, 1986), ma questa complicanza è anche più probabile in pazienti affetti da diabete (Arden, 1984) o

in quelli che ricevono un concomitante trattamento con fenotiazinici (Blake, 1985). Il trattamento con desferrioxamina deve essere temporaneamente sospeso nei pazienti che sviluppano complicanze, e reintrodotta a dosaggi inferiori, dopo la risoluzione del problema.

- **Ritardo di crescita:** Può verificarsi se la desferrioxamina è somministrata a dosaggi troppo elevati. Un altro fattore di rischio è l'età di inizio del trattamento (< 3 anni) (De Virgillis, 1988; Piga, 1988). La velocità di crescita migliora rapidamente quando la dose è ridotta < 40 mg/kg/die, mentre non si modifica con il trattamento ormonale. Si raccomanda pertanto di non superare le dosi di 40 mg/kg fino a quando la crescita non sia completata. Il controllo regolare della crescita è essenziale per tutti i bambini (vedi Capitolo 4: Complicanze Endocrine).
- **Alterazioni scheletriche:** Sono più frequenti nei casi di sovradosaggio della desferrioxamina in pazienti che hanno un lieve accumulo di ferro (De Virgillis, 1988; Olivieri, 1992; Gabutti, 1996). Lesioni ossee come rachitismo e genu valgum possono essere associati ad alterazioni metafisarie, in particolare a livello vertebrale, determinando un tronco sproporzionatamente corto. Le immagini radiografiche mostrano demineralizzazione vertebrale e corpi vertebrali appiattiti. È necessario un monitoraggio periodico per prevenire tali alterazioni, poichè sono irreversibili.
- **Complicanze renali:** Sono state riportati casi di insufficienza renale e polmonite interstiziale a dosaggi molto elevati di 10 mg/kg/h o più. In pazienti

senza sovraccarico di ferro, la desferrioxamina ha causato coma reversibile se somministrata assieme a un derivato fenotiazinico (Blake, 1985).

L'infusione di desferrioxamina per via endovenosa rapida deve essere evitata.

Terapia standard raccomandata

Dose standard e frequenza

Il metodo standard raccomandato è l'infusione sottocutanea per 8–12 ore di una soluzione al 10% di desferrioxamina, usando una pompa di infusione.

In genere la dose media di desferrioxamina non deve superare i 40 mg/Kg, finché la crescita non è completata. La dose standard è di 20–40 mg/Kg per i bambini e intorno ai 50 mg/Kg per gli adulti, somministrata per 8–12 ore in infusione sottocutanea per un minimo di 6 notti a settimana. Per ottenere un bilancio negativo di ferro nei pazienti in regime trasfusionale convenzionale, è opportuna una dose di 50 mg/kg/die, almeno 5 giorni a settimana (Capellini, 2006). È importante che i pazienti con sovraccarico di ferro marcato, quindi a maggior rischio di complicanze cardiache, effettuino una terapia ferrochelante con dosaggi adeguati e frequenza costanti.

Somministrazione di desferrioxamina mediante bolo sottocutaneo

Se non è disponibile una pompa di infusione o se 10 ore di infusioni non sono tollerate, può essere considerata la somministrazione

attraverso il bolo sottocutaneo se il paziente non è ad alto rischio per complicanze cardiache. Uno studio randomizzato ha dimostrato che la ferritina sierica e il ferro epatico possono essere controllati altrettanto efficacemente mediante una dose totale equivalente (45 mg/kg x 5 giorni a settimana) sia come 'bolo' sottocutaneo due volte al giorno, sia come infusione per via sottocutanea in 10 ore giornalmente (Yarali, 2006).

Variazione dei dosaggi

Con livelli ridotti di ferritina, può essere necessario diminuire la dose di desferrioxamina monitorando con particolare attenzione la farmaco-tossicità. La riduzione della dose può essere effettuata utilizzando l'indice terapeutico (vedi Figura 3) (Porter, 1989):

Figura 3: Indice terapeutico

$$\text{Indice terapeutico} = \frac{\text{dose media giornaliera (mg/Kg)} *}{\text{ferritina } (\mu\text{g/L})}$$

Lo scopo è mantenere l'indice <0,025 stabilmente

*dose media giornaliera = (dose effettivamente somministrata ad ogni infusione X le dosi giornaliere / 7)

Sebbene, questo indice rappresenti uno strumento prezioso per il paziente nel ridurre il rischio di tossicità da eccessiva chelazione, esso non sostituisce il monitoraggio clinico accurato. La concentrazione del ferro epatico (determinato attraverso biopsia, SQUID o RMI) viene recentemente considerata come l'alternativa più attendibile alla ferritina sierica (vedi sotto). Per evitare di sprecare un farmaco costoso come la desferrioxamina, la dose può essere regolata in modo da utilizzare l'intero flaconcino (500 mg o 2 g), alternando opportunamente il numero dei

flaconi per ottenere la dose media giornaliera prescritta.

Quando iniziare la terapia con desferrioxamina

Nella talassemia major la terapia chelante deve essere iniziata prima possibile poiché con le trasfusioni si accumula una quantità di ferro capace di danneggiare i tessuti. L'inizio non è formalmente stabilito, ma nella pratica corrente la ferrochelazione viene suggerita dopo le prime 10–20 trasfusioni o quando i livelli di ferritina si aggirano attorno a 1.000 µg/L. Se la terapia chelante deve essere iniziata prima dei tre anni di età, occorre fare molta attenzione al monitoraggio della crescita e dello sviluppo osseo riducendo il dosaggio della desferrioxamina. Nella talassemia intermedia la quantità di ferro accumulata è molto variabile e il rapporto tra ferritina e ferro corporeo può essere differente da quello osservato nella talassemia major. Se possibile, è consigliabile effettuare una valutazione del ferro epatico prima di iniziare il trattamento per verificare se il ferro ha superato i livelli di sicurezza.

Uso di vitamina C

La vitamina C facilita l'escrezione di ferro aumentando la disponibilità di ferro chelabile ma, se somministrata in dose eccessiva, può incrementare la tossicità del ferro. Si raccomanda di non somministrare più di 2–3 mg/Kg al giorno come supplemento; deve essere somministrata subito dopo l'infusione della desferrioxamina affinché il ferro liberato venga chelato rapidamente. La somministrazione di Vitamina C deve avvenire dopo qualche settimana dall'inizio del trattamento con desferrioxamina.

Uso di desferrioxamina durante la gravidanza

Questo argomento è trattato in maniera più dettagliata nel Capitolo 5: Trattamento della Fertilità e della Gravidanza nella β -Talassemia); generalmente la desferrioxamina non è raccomandata a meno che il rischio di cardiopatia nella madre non sia elevato senza il trattamento chelante.

Aspetti pratici per l'infusione sottocutanea

Poiché l'uso regolare di desferrioxamina è importante per un efficace risultato terapeutico, deve essere fatto ogni sforzo per aiutare il paziente a scegliere la modalità di somministrazione più conveniente per l'infusione del farmaco.

Diluizione del farmaco

L'industria farmaceutica produttrice raccomanda di diluire ogni fiala da 500 mg di desferrioxamina con almeno 5 ml di acqua (diluizione al 10%). Una concentrazione maggiore aumenta il rischio di una reazione locale nel sito di infusione.

Sito di infusione

Quando si inserisce l'ago si deve fare molta attenzione ad evitare vasi, nervi ed organi importanti. L'addome è generalmente la sede migliore. Tuttavia spesso è necessario far "ruotare" i siti di infusione (Figura 4) a causa di reazioni locali come eritemi, gonfiori, o indurimenti. Alcuni pazienti ritengono che la cute sopra il muscolo deltoide o la faccia laterale della coscia rappresenti una zona utile aggiuntiva o alternativa.

Tipo di ago

Il miglior ago da utilizzare dipende dalla scelta del singolo paziente. Molti preferiscono gli aghi a farfalla calibro 25 o più piccoli che vengono inseriti sulla pelle formando un angolo di 45 gradi. L'apice dell'ago deve muoversi liberamente quando si tocca l'ago. Altri preferiscono gli aghi che si inseriscono perpendicolarmente al piano cutaneo e si fissano con cerotti adesivi che sono già inclusi alla base dell'ago (Figura 5). La preferenza del paziente è altamente variabile ed i medici devono valutare quale tipo di ago sia il più indicato per ciascun paziente al fine di migliorare la compliance.

Tipi di infusore

Oggi sono disponibili molti tipi di infusore. I dispositivi più nuovi, incluse le pompe a palloncino, sono più piccoli, più leggeri e meno rumorosi dei precedenti. I pazienti che hanno qualche difficoltà a sciogliere, mescolare e aspirare il farmaco, possono

adoperare siringhe o pompe a palloncino pre-riempite. Alcune pompe sono predisposte anche per monitorare la compliance.

Reazioni locali

Le reazioni locali persistenti possono essere prevenute variando i siti di infusione, riducendo la concentrazione o, nei casi gravi, aggiungendo alla soluzione 5–10 mg di idrocortisone.

Supporti per migliorare la compliance (aderenza) al trattamento

La compliance alla terapia chelante determina la prognosi, anche se il trattamento con desferrioxamina è gravoso, doloroso e prolungato nel tempo. Gli interventi per migliorare la compliance riducendo le reazioni locali e adottando il miglior sistema di infusione sono stati discussi in precedenza. È molto importante il supporto da parte delle famiglie e del

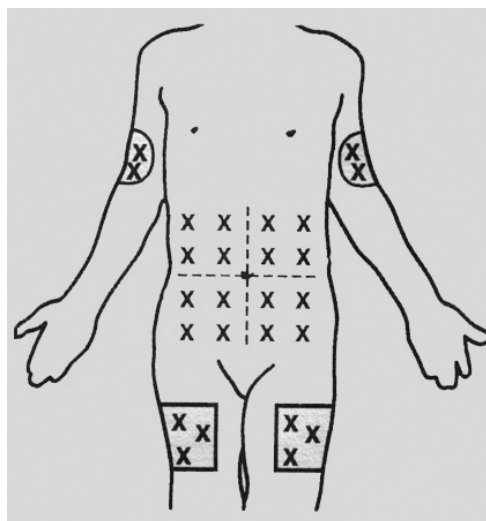


Figura 4: Rotazione dei siti di infusione

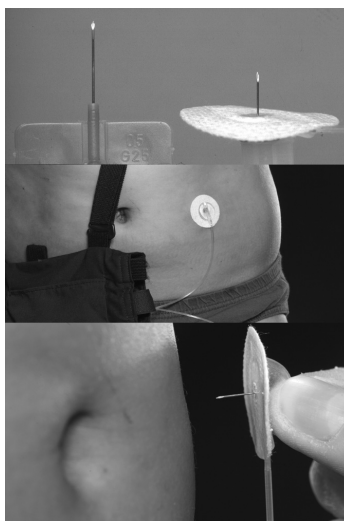


Figura 5: Inserimento degli aghi per l'infusione di desferrioxamina.

personale sanitario del centro di cura. La compliance richiede un sostegno e una buona relazione tra il medico, il paziente e i genitori. Un dialogo continuo e il supporto psicologico sono fondamentali per ottimizzare la compliance. I motivi che determinano una scarsa compliance sono vari.

Può dipendere dai genitori che in qualche caso non sanno imporre al figlio l'“impegno” giornaliero della terapia chelante. In altri casi la compliance diventa un problema quando il bambino diventa adolescente. A volte un soggetto che in precedenza aveva una buona compliance può diventare meno costante nel corso di eventi particolari o di fattori stressanti (vedi Capitolo 15: Supporto Psicologico). Aiutare il paziente ad assumere l'auto-controllo o “l'autogestione” rappresenta spesso un approccio utile per ottenere benefici a lungo termine (vedi l'opuscolo della TIF Compliance alla Terapia Ferrochelante con Desferrioxamina).

Monitoraggio della compliance (aderenza al trattamento)

Non c'è un modo specifico per misurare la compliance. Un approccio valido può essere quello di dare al paziente un calendario dove annotare ogni infusione di desferrioxamina durante il trattamento. Alcune pompe registrano il numero di infusioni. Un altro approccio consiste nell'annotare il numero di fiale vuote restituite al personale sanitario del centro di cura che ha fornito la desferrioxamina.

Terapia di salvataggio con infusione continua

Nei casi ad alto rischio l'infusione continua di desferrioxamina per 24 ore ogni giorno è potenzialmente più efficace rispetto all'infusione periodica, poiché riduce i tempi di esposizione al ferro libero tossico (ferro

non legato alla transferrina - NTBI), che ritorna ai livelli precedenti il trattamento entro pochi minuti dalla fine dell'infusione. (Porter 1996)

L'intensificazione del trattamento attraverso la somministrazione endovenosa continua di desferrioxamina, 24 ore al giorno tramite catetere venoso centrale (Port-a-cath) (Davis, 2000) o per via sottocutanea (Davis, 2004) ha dimostrato di poter normalizzare la funzionalità cardiaca, far regredire l'insufficienza cardiaca, migliorare la RMI T2* miocardica (Anderson, 2002) e la sopravvivenza. Nei casi non ad alto rischio, è opportuno incoraggiare il paziente ad aumentare l'aderenza (compliance) al trattamento o a valutare un aumento della dose prima di passare alla somministrazione per infusione venosa continua di 24 ore.

Suggerimenti per la terapia ferrochelante intensiva

La terapia intensiva è indicata nelle seguenti condizioni:

- Sovraccarico di ferro marcato:
 - valori di ferritina persistentemente elevati
 - ferro epatico >15mg/g di peso secco*
- Malattia cardiaca rilevante:
 - aritmia cardiaca significativa
 - deficit della funzione ventricolare sinistra
 - evidenza di marcato sovraccarico di ferro a livello cardiaco (T2* <6 ms)
- Prima della gravidanza o del trapianto di midollo osseo, quando si richiede una rapida riduzione del sovraccarico di ferro

* In presenza di livelli elevati di ferritina o di LIC, aumentare la dose (ad esempio, a 50-60 mg/kg) o la durata o la frequenza delle infusioni per via sottocutanea.

Se è presente compromissione cardiaca è necessaria la terapia intensiva di 24 ore (o la terapia combinata con desferrioxamina e deferiprone – vedi più avanti) e non sono raccomandati semplici incrementi dei dosaggi convenzionali di desferrioxamina somministrati in 8–12 ore.

Dosaggi raccomandati

Per l'infusione di 24 ore al giorno si raccomanda una dose di 50 mg/kg/die e non superiore a 60 mg/kg/die (Davis, 2000 e 2004). Alcuni medici hanno utilizzato dosaggi più elevati tuttavia DFO non è indicato a questi dosaggi poiché aumenta il rischio di retinopatia. La vitamina C si consiglia solo quando si è ridotta la disfunzione acuta a livello cardiaco, condizione che di solito si verifica dopo tre mesi di cure continue (Anderson, 2004). Se i livelli di ferritina si riducono, è consigliabile diminuire il dosaggio ma non la durata del trattamento, in rapporto all'indice terapeutico (vedi sopra).

Gestione del catetere venoso

Possono verificarsi infezioni e trombosi a causa del catetere. Pertanto devono essere adottate adeguate procedure asettiche per poter prevenire possibili infezioni da *Staphylococcus epidermidis* e *aureus*, poiché una volta sopraggiunte sono difficili da eradicare e spesso è necessario rimuovere il catetere. Il rischio di trombosi e di infezione è probabilmente maggiore nei centri che non hanno esperienza sull'uso del catetere a permanenza. Si consiglia l'uso di anticoagulanti a scopo profilattico per la prevenzione di trombosi, evento relativamente comune nella talassemia major (Davis, 2000). Poiché lo sviluppo di una trombosi può verificarsi sull'apice del catetere è consigliabile, se possibile, inserire il catetere nell'atrio destro.

Somministrazione endovenosa di desferrioxamina durante la trasfusione

Viene riportata la somministrazione di DFO per via endovenosa (1 g in 4 ore nello stesso set di infusione a due vie) durante la trasfusione come ulteriore supplemento alla terapia convenzionale, ma l'efficacia sul bilancio del ferro è limitata. Occorre particolare attenzione per evitare boli accidentali di desferrioxamina dovuti al suo accumulo nell'intercapedine della linea di infusione. Inoltre, la contemporanea somministrazione di desferrioxamina e sangue può indurre in errori di interpretazione qualora si verificano effetti collaterali come febbre, eruzioni cutanee, anafilassi ed ipotensione durante la trasfusione di sangue. La desferrioxamina non va mai aggiunta direttamente all'unità di sangue.

Deferiprone

(Ferriprox® Kelfer® o L1)

Il deferiprone è un ferrochelante orale i cui studi clinici sono iniziati nel Regno Unito nel 1980. Il suo uso nella talassemia inizialmente è stato approvato in India seguito dall'Unione Europea da altri paesi verso la fine del 1990 ad eccezione degli Stati Uniti e Canada.

Farmacologia

Sono necessarie tre molecole di deferiprone per legare un atomo di ferro e la capacità di legarlo diminuisce con la riduzione delle concentrazioni di ferro o del chelante. Il farmaco viene rapidamente metabolizzato e inattivato nel fegato attraverso la glucuronidazione di uno dei siti di legame del ferro (Kontoghiorghes, 1998). Alle dosi attualmente utilizzate, circa il 6% del farmaco lega il ferro prima che sia escreto o metabolizzato (6% di efficienza) (Aydinok, 2005). A differenza della desferrioxamina, l'escrezione del ferro avviene quasi esclusivamente attraverso le urine.

Evidenza dell'efficacia del deferiprone

Vi sono numerose e importanti pubblicazioni sugli effetti del deferiprone. La maggior parte di queste non sono studi clinici controllati randomizzati, rendendo difficile il confronto con la desferrioxamina.

Effetti sulla ferritina sierica

Quattro studi randomizzati prospettici confrontano gli effetti del deferiprone sulla ferritina sierica basale e al follow-up (Maggio, 2002; Gomer, 2004; Pennell, 2005; Ha, 2006). Un insieme di analisi mostra una diminuzione statisticamente significativa della

ferritina sierica a sei mesi a favore della desferrioxamina (Gomer, 2004; Ha, 2006), senza alcuna differenza tra i due farmaci a 12 mesi (Maggio, 2002; Pennell, 2006).

Numerose sono le coorti di studio non randomizzate che dimostrano una riduzione del livello della ferritina sierica a dosi di deferiprone di 75 mg/kg/die somministrato in tre dosi. L'effetto sulla ferritina sierica a questi dosaggi appare maggiore se i valori basali di ferritina sono elevati. In questi studi sono state osservate significative riduzioni della ferritina sierica nei pazienti con valori basali superiori a 2.500 µg/L (Al-Refaie e coll, 1992; Agarwal, 1992; Olivieri, 1995), ma non con valori al di sotto 2500 mg/L (Olivieri, 1995; Hoffbrand, 1998; Cohen, 2000).

Effetti sul ferro epatico

Sono disponibili quattro studi che misurano la variazione della concentrazione del ferro epatico (LIC) tra valori basali e quelli ottenuti dopo un periodo di trattamento con deferiprone correlato con desferrioxamina (Olivieri, 1997; Maggio, 2002; Pennell, 2005; Ha, 2006). Uno studio ha mostrato incremento della LIC a 33 mesi di 5 mg/g (peso secco) con deferiprone (n=18) e di 1 mg/g (peso secco) con desferrioxamina (n=18) (Olivieri, 1997). Un secondo studio ha mostrato riduzione media della LIC a 30 mesi sia con il deferiprone (n=21) che con la desferrioxamina (n=15) (Maggio, 2002). Un terzo studio ha documentato diminuzione della LIC a un anno di 0,93 mg/g peso secco con deferiprone (n=27) e 1,54 mg/g peso secco con desferrioxamina (n=30) (Pennell, 2005).

Un altro studio ha riportato riduzione della LIC a sei mesi sia con deferiprone (6,6 mg/g peso secco, n=6) che con desferrioxamina (2,9mg/g peso secco, n=7) (Ha, 2006). In uno studio prospettico non-randomizzato

con deferiprone, la LIC dal valore basale è aumentata del 28% a due anni e del 68% a tre anni di trattamento (Fischer, 2003). In altri studi in cui è stata effettuata un' unica biopsia dopo diversi anni di trattamento con deferiprone, sono stati osservati valori di LIC superiori a 15 mg/g peso secco in una percentuale variabile di pazienti: 11% (Del Vecchio e coll, 2000), 18% (Tondury, 1998) e 58% (Hoffbrand e coll, 1998).

Effetti sulla funzione cardiaca

In uno studio prospettico di un anno è emerso che in pazienti con normale FEVS, il deferiprone somministrato a dosi elevate (92 mg/kg) ha migliorato la funzione cardiaca (Pennell, 2006). In un altro studio randomizzato di più di un anno, non è stata osservata alcuna differenza della FEVS o di altri indici della funzione VS sia con deferiprone a 75 mg/kg/die che con desferrioxamina (Maggio, 2002). Non vi sono studi prospettici sugli effetti del deferiprone in monoterapia nei pazienti con FEVS alterata o con malattia cardiaca sintomatica.

Effetti sul ferro cardiaco

L'effetto del deferiprone in monoterapia sul ferro cardiaco è stato riportato in due studi prospettici. Uno studio ha riportato un miglioramento significativo nella T2* dopo un anno di terapia con deferiprone a 92 mg/kg al giorno. Pazienti con valori iniziali di T2* compresi tra 8 e 20 ms hanno mostrato un aumento medio da 13 ms a 16,5 ms nel gruppo con deferiprone, e da 13,3 ms a 14,4 ms nel gruppo con desferrioxamina (Pennell, 2006). In un altro studio randomizzato con deferiprone e desferrioxamina somministrati a dosi standard per più di un anno, non è stata riportata nessuna variazione del ferro cardiaco valutato con T2, per entrambi i farmaci. Maggio, 2002). Un recente studio, che ha utilizzando una nuova tecnica

multislice, multiecho T2* ha evidenziato un miglioramento dei valori di T2* nel gruppo con deferiprone rispetto al gruppo con desferrioxamina (Pepe, 2006).

Effetti sulla sopravvivenza e sulle complicanze della malattia cardiaca

In sei studi comparativi prospettici randomizzati con desferrioxamina, non sono stati riportati dati sulla mortalità, mentre in un settimo studio, è stato riportato un decesso nel braccio con deferiprone ma non nel braccio con desferrioxamina, per complicanze cardiache (Ha, 2006). In un' analisi retrospettiva di una coorte di pazienti trattati con deferiprone o con desferrioxamina, non sono stati riportati decessi (n=157) nel braccio con deferiprone rispetto ai pazienti trattati con desferrioxamina (Borgna-Pignatti, 2006), anche se gli autori hanno espresso una certa prudenza sulla interpretazione di questi risultati. In questa analisi l'autore riporta che non vi sono stati eventi cardiaci in 5 anni di follow-up in 150 pazienti in trattamento con deferiprone.

Compliance al deferiprone

In uno studio comparativo tra deferiprone e desferrioxamina la compliance è stata 95% e 72% rispettivamente (Olivieri, 1990), mentre in un altro studio è risultata 94% e il 93% rispettivamente (Pennell, 2005).

Vanno considerati due punti importanti (i) la compliance a qualsiasi trattamento tende ad essere più elevata nel periodo degli studi sperimentali piuttosto che nell'uso di routine, e (ii) sebbene la compliance al trattamento orale sia migliore, questa non può essere data per scontata e richiede, come per la desferrioxamina, una supervisione costante e sostegno al paziente.

Effetti indesiderati del deferiprone

Neutropenia, agranulocitosi e trombocitopenia

L'effetto negativo più grave e potenzialmente fatale del deferiprone è l'agranulocitosi (conta assoluta dei neutrofilii, o ANC*, $<500/\text{mm}^3$). Questa condizione può associarsi a trombocitopenia, ma occasionalmente è stata segnalata anche trombocitopenia isolata. Il tempo di insorgenza dell'agranulocitosi è variabile, da pochi mesi a nove anni. In uno studio in cui la conta dei neutrofilii è stata effettuata settimanalmente ed in cui il DFO è stato interrotto se ANC era $<1.500/\text{mm}^3$, si è sviluppata agranulocitosi nello 0,2% dei pazienti mentre si sono verificate forme lievi di neutropenia (ANC 500-1500/ mm^3) in circa 2,8% dei pazienti (Cohen, 2000 e 2002). Recentemente, sono stati segnalati in Europa 46 casi di agranulocitosi, con 9 decessi correlati (Swedish Orphan, segnalazione sulla sicurezza 2006). In cinque di questi casi si trattava di pazienti a cui era stato prescritto il farmaco senza un'indicazione specifica, molti di essi non effettuavano regolare monitoraggio settimanale della conta dei globuli bianchi. Swedish Orphan ha successivamente diffuso la seguente raccomandazione sull'uso del deferiprone:

ANC devono essere monitorati ogni settimana o più spesso se vi sono segni di infezione; va evitato ogni trattamento concomitante che possa ridurre il numero dei globuli bianchi; se si manifesta neutropenia grave o agranulocitosi, il farmaco deve*

essere interrotto e non reintrodotta e nel caso di agranulocitosi, è indicato l'uso di CSF-GM; la somministrazione non controllata del farmaco deve essere evitata.

Sintomi gastrointestinali

Nel 3–24% dei pazienti può verificarsi nausea e variazioni di appetito (o perdita di peso) (Ceci 2002; Cohen e coll, 2000).

Effetti sul fegato

È stata segnalata fluttuazione variabile degli enzimi epatici. Circa un quarto dei pazienti mostrano fluttuazione delle ALT di due volte superiore al limite normale (Cohen, 2000). Uno studio prospettico randomizzato non ha mostrato alcuna significativa variazione alla fine dello studio degli enzimi epatici con deferiprone o desferrioxamina (Pennel, 2006). Uno studio osservazionale sulla fibrosi dopo trattamento con deferiprone per tre anni o più (Olivieri, 1998) non è stato confermato in altri studi (Tondury, 1998; Hoffbrand, 1998; Wanlass, 2000). Uno studio prospettico randomizzato rilevante che ha esaminato la progressione verso la fibrosi, in pazienti che hanno utilizzato deferiprone per un anno, non ha mostrato alcuna differenza rispetto ai pazienti in trattamento con desferrioxamina nello stesso periodo e nessuna differenza nei test di funzionalità epatica all'inizio e alla fine del trattamento (Maggio, 2002).

Artropatia

L'incidenza di artropatia varia notevolmente nei diversi studi, dal 4,5% a un anno (Cohen, 2000) al 15% dopo quattro anni (Cohen, 2004) in un gruppo di pazienti prevalentemente europei, fino al 33–40% in un studio di pazienti effettuato in India

* ANC: conta assoluta dei neutrofilii

(Agarwal e coll, 1992; Choudhry e coll, 2004). Non è ancora chiaro se tali differenze riflettono differenze ambientali o genetiche, o differenze di sovraccarico di ferro tra i gruppi studiati all'inizio del trattamento.

I sintomi vanno da una lieve artropatia non progressiva, di solito alle ginocchia, controllabili con farmaci antinfiammatori non-steroidi ad una grave artropatia erosiva (più raramente) che può progredire anche dopo che il trattamento viene interrotto. Inoltre sono stati descritti casi di artropatia ad altre articolazioni, come ad esempio a polsi, caviglie e gomiti, e necrosi avascolare delle anche.

Il trattamento deve essere interrotto se i sintomi persistono nonostante la riduzione della dose di deferiprone e se non rispondono ai farmaci antinfiammatori non steroidei.

Complicanze neurologiche

Complicanze neurologiche sono molto rare e sono state in genere associate a sovradosaggio accidentale. Tra gli effetti neurologici rari sono inclusi i disturbi cognitivi, nistagmo, disturbi ai piedi, atassia, distonia e ridotta capacità psicomotoria. Questi effetti sembrano migliorare con la sospensione del trattamento.

Effetti su occhi e orecchie

Vi sono state segnalazioni isolate di perdita della visione (scotoma centrale). Uno studio audiometrico ha riportato un deterioramento progressivo dopo il passaggio da desferrioxamina a deferiprone (Chiodo, 1997). È quindi consigliabile il controllo

del SNC, audiometrico e la funzione visiva nei pazienti in trattamento con deferiprone.

Altri effetti

È stato osservato in alcuni pazienti deficit di zinco durante la terapia con deferiprone, specialmente in quelli con diabete.

A causa dei vari effetti indesiderati, il 20–30% di pazienti non sono in grado di effettuare un trattamento a lungo termine con deferiprone (Hoffbrand, 1998).

Altri eventi avversi sono stati riportati in quattro studi randomizzati confrontando il deferiprone con la desferrioxamina. Uno studio ha riportato dati che mettono a confronto le probabilità di un evento avverso con deferiprone e con desferrioxamina (Maggio, 2002), stabilendo una duplice differenza statisticamente significativa tra il deferiprone (34%) e la desferrioxamina (15%), ma nessuna differenza tra la sospensione temporanea o permanente del trattamento.

Gravidanza

Il deferiprone è teratogeno negli animali e non va mai essere somministrato a pazienti che desiderano una gravidanza. Fino a quando non si avranno maggiori conoscenze, le donne e gli uomini potenzialmente fertili sessualmente attivi in trattamento con deferiprone devono utilizzare la contraccezione. Il deferiprone non deve essere somministrato in gravidanza.

Regimi di trattamento raccomandati con deferiprone

Secondo l'Agenzia ufficiale Europea per la registrazione del farmaco (EMA*), il deferiprone può essere utilizzato come farmaco di seconda linea, per la riduzione dei depositi di ferro in pazienti che non sono in grado di utilizzare la desferrioxamina o nei quali essa si è dimostrata inadeguata.

Dosaggi standard e frequenza

La posologia giornaliera di deferiprone stabilita è di 75 mg/kg/die, somministrato in tre dosi. Nell'UE, il farmaco è stato approvato per dosaggi fino a 100 mg/kg/die ma gli studi sulla sicurezza di questo dosaggio sono limitati. Pertanto si raccomanda la dose standard di 75 mg/kg/die assunta in tre somministrazioni.

Aumento dei dosaggi di deferiprone

In uno studio prospettico sono stati riportati dosaggi di 100 mg/kg/die (Pennell, 2006), senza alcun aumento di effetti collaterali segnalati. Non sono ancora stati prospetticamente valutati gli effetti di dosaggi elevati del deferiprone in monoterapia sulla sicurezza e l'efficacia in pazienti con funzione cardiaca alterata, pertanto per questo gruppo di pazienti si raccomanda la terapia combinata con deferiprone e desferrioxamina o la terapia intensiva con desferrioxamina in infusione continua per 24 ore.

Età di inizio

Sebbene vi siano state alcune segnalazioni retrospettive del suo uso nei bambini, la sicurezza e l'efficacia di questo farmaco non è stata formalmente valutata in bambini al di sotto di 10 anni di età.

* EMA: European Medicines Agency (Agenzia Europea di valutazione dei prodotti medicinali)

Uso di vitamina C

L'effetto della vitamina C sulla escrezione di ferro con deferiprone non è noto e quindi l'assunzione non è raccomandata.

Monitoraggio della sicurezza

Il controllo settimanale della conta dei globuli bianchi è necessario durante tutto il trattamento in modo tale che la riduzione del numero dei GB possa essere rilevata precocemente e il trattamento interrotto prima che si sviluppi una sepsi. Se si verifica una neutropenia grave o agranulocitosi, la riassunzione del farmaco è controindicata. Le recenti segnalazioni di otto decessi per agranulocitosi in pazienti trattati in Europa, già citate, sottolineano l'importanza di un controllo scrupoloso della conta dei GB durante tutto il periodo di trattamento.

Trattamento combinato con desferrioxamina e deferiprone

Sono stati utilizzati diversi regimi di combinazione di deferiprone e desferrioxamina, sia nel contesto di uno studio clinico formale o quando con desferrioxamina o con deferiprone somministrati singolarmente non si è ottenuta la riduzione del sovraccarico di ferro o dei suoi effetti.

Farmacologia

In linea di principio, i ferrochelanti possono essere somministrati allo stesso tempo, cioè l'uno e l'altro (contemporaneamente) o di seguito l'un l'altro (in sequenza). Ci sono

notevoli differenze nel modo in cui il trattamento sequenziale può ed è stato effettuato. Alcuni ricercatori hanno utilizzato il termine di "terapia alternata" per descrivere l'uso dei due farmaci somministrati a giorni alterni, riservando il termine di "terapia sequenziale" quando la desferrioxamina è somministrata durante la notte e il deferiprone durante il giorno. In pratica regimi di trattamento possono essere di tipo "sequenziale" e "alternato", come ad esempio quando la desferrioxamina viene prescritta tre volte a settimana (a notti alterne) e il deferiprone ogni giorno. La maggior parte dei regimi di trattamento prevede la somministrazione di deferiprone giornalmente, a dosaggi standard, combinato con diversa frequenza di desferrioxamina.

La farmacologia delle combinazioni dei chelanti può essere fondamentale diversa se entrambi i farmaci sono presenti nelle cellule o nel plasma allo stesso tempo. Somministrando desferrioxamina di notte e deferiprone di giorno (in sequenza), si hanno 24 ore di esposizione al ferrochelante (simile a quella realizzata con 24 ore di infusione continua di desferrioxamina o una volta al giorno di deferasirox. (Per ulteriori informazioni su deferasirox (Exjade), vedi sotto). Questo trattamento offre il vantaggio teorico di una protezione di 24 ore dagli effetti del ferro labile (attività redox) (Cabantchik, 2005). Se i farmaci sono somministrati contemporaneamente, essi possono interagire in un processo definito meccanismo a "spola" del ferro (effetto shuttle), che può portare ad ulteriore chelazione del ferro dalle cellule o dal plasma con aumento della rimozione di ferro. È anche possibile la chelazione dei metallo-enzimi, segno di aumentata tossicità del farmaco. In breve, l'impiego simultaneo di questi farmaci non è stato testato

formalmente in gruppi abbastanza numerosi di pazienti per avere la certezza di raccomandazioni basate sull'evidenza dell'efficacia e della sicurezza.

Tuttavia, dati provenienti da diversi studi indicano che l'uso di questi chelanti in modo sequenziale (o alternato) può essere utile per ottenere il controllo del sovraccarico di ferro e per migliorare i parametri di ferro cardiaco.

Prove di efficacia del trattamento combinato

Effetti dell'uso sequenziale sulla ferritina

Quattro studi randomizzati hanno confrontato i livelli di ferritina sierica in pazienti in trattamento combinato con quelli sottoposti ad altri regimi di trattamento. Uno studio (Mourad e coll, 2003) ha osservato che la diminuzione della ferritina sierica con cinque giorni di monoterapia con desferrioxamina (n=11) era simile a quella ottenuta con due notti di desferrioxamina, e sette giorni di deferiprone a 75 mg/kg/die (n=14). Un altro studio randomizzato, condotto su 30 pazienti con tre diversi trattamenti (Gomber e coll, 2004), ha riportato che la diminuzione della ferritina sierica è stata maggiore con cinque notti di desferrioxamina, anche se non significativamente diversa da quella ottenuta con un trattamento combinato con desferrioxamina due notti, più deferiprone sette giorni su 7. Un terzo studio randomizzato, condotto su 60 pazienti (Galanello, 2006), non ha trovato alcuna differenza nel livello di diminuzione della ferritina sierica in pazienti randomizzati con trattamento combinato (desferrioxamina per

due giorni a 33 mg/kg + deferiprone sette giorni su 7 a 75 mg/kg) o con desferrioxamina in monoterapia cinque notti su 7 a 33 mg/kg.

Nell'insieme, questi studi suggeriscono che la ferritina sierica può essere controllata con una dose relativamente piccola di desferrioxamina somministrata due volte a settimana, combinata con deferiprone a dosi standard (75 mg/kg/die). In uno studio randomizzato più recente condotto su 65 pazienti (Tanner, 2007), la ferritina sierica si è ridotta maggiormente con il trattamento combinato (desferrioxamina cinque giorni su 7 più deferiprone sette giorni su 7) rispetto alla desferrioxamina in monoterapia a dose standard (40 mg/kg di cinque notti su 7).

Effetti dell'uso sequenziale sul ferro epatico

Uno studio randomizzato finalizzato a valutare l'efficacia sul ferro epatico del trattamento combinato rispetto alla desferrioxamina in monoterapia (n = 60), ha riscontrato una LIC basale < 7 mg/g di peso secco - valore mantenuto, in media, in entrambi i bracci dello studio (Galanello, 2006). Un altro studio prospettico randomizzato, ha comparato l'effetto della desferrioxamina s.c. cinque notti su 7 e del deferiprone somministrato giornalmente a 75 mg/kg/die e della terapia combinata con deferiprone a 75 mg/kg/die più desferrioxamina s.c. due volte a settimana. Si è osservato che la diminuzione del ferro epatico è stata più marcata nel gruppo con desferrioxamina in monoterapia e più ridotta nel gruppo con deferiprone in monoterapia mentre con il trattamento combinato sequenziale si è avuto un effetto intermedio. (Aydinok, 2005). Un altro studio randomizzato, ha correlato deferiprone più desferrioxamina cinque volte a settimana con desferrioxamina in monoterapia cinque volte

a settimana (n=65) ed ha rilevato un miglioramento di T2* epatica (in sostituzione della LIC) maggiore nel braccio in trattamento combinato (Tanner, 2007).

Effetti dell'uso sequenziale sulla funzione cardiaca

Nel suddetto studio controllato randomizzato di 65 pazienti (Tanner, 2007), con livelli basali di FEVS >56% si è osservato un miglioramento di circa 2,5% nel braccio in trattamento combinato e di 0,5% nel braccio in monoterapia con desferrioxamina. Due studi osservazionali hanno riscontrato anche cambiamenti nella funzione cardiaca durante il trattamento combinato. In 79 pazienti trattati con un regime variabile di desferrioxamina più deferiprone a 75 mg/kg/die per un periodo imprecisato, all'ecocardiogramma si è osservato un miglioramento della FEVS (Origa, 2005). In un studio osservazionale di 42 pazienti in trattamento combinato sequenziale da tre a quattro anni (deferiprone 75 mg/kg/die più desferrioxamina da due a sei giorni su 7), la frazione di accorciamento VS è migliorata (Kattamis, 2006).

Effetti dell'uso sequenziale sul ferro cardiaco

In un studio controllato randomizzato di 65 pazienti con moderato sovraccarico di ferro cardiaco (T2* 8–20 ms), la T2* del miocardio si è modificata sia nei pazienti in trattamento combinato con deferiprone 75 mg/kg/sette giorni su 7 più desferrioxamina cinque giorni su 7 sia nei pazienti in trattamento standard con desferrioxamina cinque giorni su 7 (Tanner, 2007). La T2* è migliorata in entrambi i gruppi, ma in modo significativamente maggiore (6 ms) in quelli in trattamento combinato rispetto a quelli in monoterapia con desferrioxamina (3 ms). In uno studio osservazionale la T2 cardiaca è

migliorata con la terapia combinata (Kattamis, 2006).

Sicurezza del trattamento combinato

I dati ufficiali sulla sicurezza del trattamento combinato sono limitati. Una meta-analisi dell'incidenza di agranulocitosi con i regimi combinati rispetto alla monoterapia con deferiprone suggerisce che il rischio può essere aumentato più volte, anche se il numero di pazienti sottoposti alla valutazione è esiguo (Macklin, IND presentazione alla FDA, 2004). L'aumento di incidenza sembrava verificarsi soprattutto in quei regimi in cui i farmaci sono stati somministrati contemporaneamente. In uno studio prospettico riportato recentemente su 32 pazienti, sono stati osservati un caso di agranulocitosi e due casi di neutropenia ad un anno dal trattamento nel braccio in regime combinato (Tanner 2006), mentre nessun caso di artropatia è stato osservato nello stesso gruppo di pazienti.

Conclusioni e regimi di trattamento possibili

Gli studi riportati in precedenza indicano che alcuni regimi di trattamento combinato possono ridurre il sovraccarico di ferro nel fegato e nel cuore se la monoterapia non ha avuto l'effetto desiderato. In generale, se un paziente non ottiene risultati soddisfacenti con la monoterapia, può avere un'ulteriore opportunità di cura con il trattamento combinato (si consiglia di effettuare la terapia intensiva con almeno 50 mg/kg/die di desferrioxamina

per molte ore al giorno – vedi più avanti). Per i pazienti che presentano livelli di ferro cardiaco molto elevati o disfunzione cardiaca, dovrebbe essere considerato il trattamento con desferrioxamina per 24 ore e con deferiprone somministrato giornalmente.

Deferasirox (Exjade o DFS)

Il deferasirox è stato prodotto da Novartis per il trattamento trasfusionale del sovraccarico di ferro, come monoterapia per via orale una volta al giorno. Il farmaco è stato registrato come farmaco di prima linea per la talassemia major in più di 70 paesi in tutto il mondo, compresi gli Stati Uniti (2005) e l'Unione Europea (2006). Gli studi clinici prospettici condotti su larga scala fino al momento della stesura di questo testo hanno una media di follow-up di tre anni.

Farmacologia

Si tratta di un chelante del ferro assorbito per via orale, con due molecole che legano un atomo di ferro. La compressa si discioglie in acqua o succo di mela (utilizzando un agitatore non metallico) e ingerita come una bevanda, una volta al giorno, preferibilmente prima di un pasto.

Studi sull'equilibrio metabolico del ferro dimostrano che il ferro viene escreto quasi interamente nelle feci, meno dello 0,1% del farmaco viene eliminato nelle urine (Nisbet-Brown, 2003). Viene metabolizzato prevalentemente nel fegato con la

glucuronidazione. Con la lunga emivita plasmatica (da 9 a 11 ore), la somministrazione una volta al giorno permette 24 ore chelazione di ferro plasmatico labile (Nisbet-Brown, 2003; Galanello, 2003; Dar, 2005). L'efficacia della chelazione è del 28%, a prescindere dai dosaggi e dai livelli di sovraccarico di ferro.

Evidenza dell'efficacia del deferasirox

Deferasirox è stato sottoposto ad una valutazione preclinica e clinica che ha incluso studi prospettici randomizzati su larga scala con più di 1.000 pazienti, per determinare la sicurezza, l'efficacia e gli effetti della dose sulla risposta al trattamento. In questo momento, l'elemento di prova dell'efficacia è limitato alla ferritina sierica e alla determinazione del ferro epatico.

Effetto della dose sulla ferritina sierica

In diversi studi è stato osservato un effetto dose-dipendente sulla ferritina sierica (Cappellini, 2006; Piga, 2006). Uno studio randomizzato prospettico confrontando gli effetti di deferasirox in 296 pazienti con talassemia major con quelli di desferrioxamina in 290 pazienti, ha rilevato

che 20 mg/kg al giorno di deferasirox hanno stabilizzato la ferritina sierica vicino a 2.000 µg/L. A 30 mg/kg, la ferritina sierica si è ridotta, con una media di caduta di 1.249 µg/L in un anno (Cappellini, 2006). Un'analisi a più lungo termine sull'andamento della ferritina dimostra che la percentuale di pazienti con valori di ferritina <1.000 µg/L e meno di 2.500 µg/L tende a diminuire progressivamente con il tempo (Porter, 2006).

Effetto della dose sul ferro epatico e sul bilancio del ferro

Nello stesso studio prospettico, il bilancio del ferro si è mantenuto con 20 mg/kg/die, con una media di LIC costante in un anno (Cappellini, 2006).

Un bilancio negativo del ferro si è raggiunto con 30 mg/kg/die, con riduzione della LIC a 8,9 mg/g di peso secco (equivalente a una diminuzione della quantità di ferro di 94 mg/kg di peso corporeo) in un anno. Dosi di 10 mg/kg/die determinano un consistente bilancio positivo di ferro nella maggior parte dei pazienti. Queste in media sono le tendenze ed un'analisi più attenta mostra che la quantità di trasfusioni di sangue

Apporto di ferro trasfusionale	% di pazienti trasfusi	Variazioni LIC* a 20 mg/kg	Variazioni LIC* a 30 mg/kg
Basso (< 0,3 mg/kg/die)	24%	-4	-9,5
Intermedio (0,3-0,5 mg/kg/die)	59%	-2	-9,0
Elevato (> 0,5 mg/kg/die)	17%	+1,8	-4,0

*in mg/g peso secco

Tabella 7: Relazione tra apporto di ferro trasfusionale e LIC.

influenza la risposta al trattamento (Cohen, 2005). Quindi per i pazienti ad elevato o ridotto regime trasfusionale (vedi **Tabella 7**), la dose media richiesta per ottenere il bilancio del ferro è regolata di conseguenza verso l'alto o verso il basso a partire da 20 mg/kg/die (Cohen, 2005). Non tutti i pazienti raggiungono un bilancio negativo di ferro alla dose media giornaliera di 30/mg/kg/die di deferasirox, e sono in corso studi sperimentali per valutare l'efficacia e la sicurezza di dosaggi più elevati del farmaco.

Una riduzione più moderata della LIC si è avuta nei bambini al di sotto dei sei anni, nonostante la somministrazione di una dose media di 21,9 mg/kg in questo sottogruppo. Tuttavia, questi pazienti avevano un apporto di ferro trasfusionale molto elevato.

Effetti sul ferro cardiaco e sulla funzione cardiaca

Gli effetti di deferasirox sulla funzione cardiaca e la stima del ferro cardiaco non sono stati valutati come parte delle procedure per la registrazione del farmaco, ed ora sono in corso studi prospettici formali sulla funzionalità cardiaca e sul ferro cardiaco. Un'analisi retrospettiva sugli effetti della T2* del miocardio dopo uno e due anni di trattamento evidenzia che questa misurazione può essere migliorata in una percentuale significativa di pazienti con preesistenti valori T2* anormali (Porter, 2005). Pazienti con la normale FEVS non hanno mostrato alcun cambiamento di questo indice in più di un anno (Porter, 2005).

Effetti indesiderati del deferasirox

Disturbi gastrointestinali

Il 15% dei pazienti ha presentato disturbi gastrointestinali – tipicamente lievi e transitori, come dolore addominale, nausea e vomito, diarrea e stipsi, della durata media inferiore a otto giorni. Questi sintomi hanno raramente richiesto un aggiustamento del dosaggio o la sospensione.

Orticaria

Nell'11% dei pazienti è stata osservata orticaria di solito pruriginosa, di tipo maculopapulare generalizzata, ma occasionalmente localizzata al palmo delle mani e alla pianta dei piedi. L'eruzione cutanea si è manifesta entro due settimane dall'inizio del trattamento. Una minoranza dei pazienti ha dovuto sospendere la terapia definitivamente, mentre le lievi eruzioni cutanee spesso si sono risolte senza variazioni della dose.

Aumento della creatinina sierica

Un aumento della creatinina sierica $\geq 30\%$ in almeno due determinazioni consecutive è stato osservato nel 38% dei pazienti che ricevevano deferasirox, la maggior parte spesso a dosi di 20 mg/kg e 30 mg/kg (Cappellini, 2005). Questi aumenti sono stati talvolta transitori e, in generale, entro i limiti della norma, mai altre due volte il limite superiore della norma (LSN), e sono stati più frequenti nel gruppo di pazienti che hanno avuto una diminuzione più rapida della LIC e della ferritina sierica. Nello studio randomizzato, è stata prevista una riduzione del dosaggio di 33–50% se vi fossero almeno due aumenti consecutivi della creatinina sierica $> 33\%$ al di sopra del valore basale.

* ALT: L-alanina aminotransferasi

Poiché la creatinina si normalizza spontaneamente in un certo numero di pazienti, la riduzione della dose si è resa necessaria solo nel 13% dei casi. In circa il 25% di tali casi, la creatinina è tornata al valore basale successivamente, mentre nei restanti è rimasta stabile o è oscillata tra il valore basale o il massimo aumento osservato prima della riduzione della dose. Nel follow-up mediano di tre anni al momento della stesura di questo testo, non è stata riportata disfunzione renale progressiva se si utilizzano i dosaggi e le variazioni sopra riportati. Sono in corso ulteriori studi per valutare il meccanismo di aumento della creatinina.

Effetti sul fegato

Una diminuzione di ALT* è stata osservata in concomitanza con il miglioramento dei valori di LIC (Deugnier, 2005). Due pazienti su 296 hanno presentato elevati valori di ALT superiori a due volte il LSN durante l'assunzione di deferasirox per un anno, che lo sperimentatore ha segnalato come conseguenza della somministrazione del farmaco.

Altri effetti

Non sono stati associati alla somministrazione di deferasirox agranulocitosi, artropatie o disturbi della crescita. Confrontando in uno studio randomizzato di un anno 296 pazienti che ricevevano deferasirox con 290 pazienti che ricevevano desferrioxamina, sono stati riportati come eventi avversi sordità, sordità neurosensoriale e ipoacusia in 8 pazienti con deferasirox e in 7 con desferrioxamina. Altri eventi avversi riportati sono stati cataratta o opacità lenticolare in 2 pazienti con deferasirox e in 5 con desferrioxamina (Cappellini, 2006).

Soddisfazione e impatto sulla qualità della vita

Studi di confronto tra soddisfazione e convenienza con DFS e DFO nella talassemia major mostrano una preferenza significativa e duratura per DFS (Cappellini e coll, 2006). Il numero totale dei pazienti che hanno sospeso il trattamento con deferasirox è stato del 6% a un anno rispetto al 4% con desferrioxamina (Cappellini, 2006).

Questo confronto contro un tasso di abbandono del 15% ad un anno con deferiprone (Cohen, 2000). Sulla base delle preferenze segnalate dai pazienti con talassemia per DFS e DFO, i dati pubblicati sulla compliance con DFO e sulla probabilità di complicanze da sovraccarico di ferro in relazione alla compliance al DFO, il rapporto costo efficacia e qualità di vita riferita agli anni di vita (QALY) è di 4,1 per paziente verso DFO e 8,1 per paziente verso DFS.

Regimi di trattamento raccomandato con deferasirox

Dosaggi raccomandati

Il farmaco va somministrato per via orale come sospensione, diluito in acqua, una volta al giorno, preferibilmente prima di un pasto. La dose iniziale raccomandata è di 20 mg/kg nella talassemia major per i pazienti che hanno ricevuto 10–20 trasfusioni e continuano ad essere trasfusi regolarmente con tassi di apporto di ferro pari a 0,3–0,5 mg/kg/die. In quei pazienti in cui vi è un tasso di assunzione di ferro più elevato dovuto alla trasfusione (>0,5 mg/kg/die) o

nei pazienti con preesistenti livelli elevati di sovraccarico di ferro, per i quali si auspica una diminuzione del sovraccarico di ferro, si raccomanda un dosaggio di 30 mg/kg/die. Per i pazienti con un sovraccarico di ferro ridotto (<0,3 mg/kg/die), può essere sufficiente un dosaggio di 10–15 mg/kg per mantenere un bilancio di ferro adeguato.

Età di inizio

Sono stati effettuati studi prospettici randomizzati con deferasirox in bambini di due anni di età (Cappellini, 2006; Galanello, 2006).

In questi studi si è osservato una riduzione della LIC in tutti i gruppi di età analizzati, senza eventi avversi specifici per l'età: in particolare, non vi sono stati effetti negativi sulla crescita, sullo sviluppo sessuale e sulle ossa (Piga, 2005).

Il farmaco inoltre sembra essere gradito ai bambini di quest'età. Sulla base delle conoscenze attuali, i criteri per l'inizio del trattamento (livello di ferritina, età, numero di trasfusioni) non differiscono da quelli della desferrioxamina.

Altre indicazioni e controindicazioni

Deferasirox è controindicato nei pazienti con insufficienza renale o disfunzione renale importante. Per i pazienti con evidenza di disfunzione cardiaca significativa (FEVS al di sotto dei valori di riferimento) vi è una casistica clinica molto limitata e, pertanto, questo trattamento non può essere raccomandato per i pazienti con malattia cardiaca o funzione ventricolare sinistra ridotta (VS). L'uso combinato di deferasirox con altri ferrochelanti non è stato formalmente valutato e, pertanto, non può essere ancora raccomandato. Il farmaco non deve essere utilizzato in donne in gravidanza.

L'esperienza dell'uso di DFS in pazienti con preesistente malattia renale (valore basale di creatinina al di sopra dei valori di riferimento) è insufficiente fino ad oggi e pertanto non se ne raccomanda la sua prescrizione. Poiché gli studi su larga scala hanno un follow-up medio di tre anni fino ad oggi, è necessario un monitoraggio vigile per valutare gli effetti possibili a lungo termine.

Valutazione del sovraccarico di ferro:

- 1,08 mg di ferro in 1 ml di globuli rossi puri (Hct = 100%).
 - Entità di sovraccarico di ferro: volume di GRC x 1,08 (richiesta trasfusione annuale x Hct del donatore = volume di RBC). In media 200 mg di ferro/unità donata.
 - Quantità trasfusionale raccomandata 100–200 ml/kg/anno equivalente a 116–232 mg ferro/kg/anno o 0.32-0.64 mg/kg/die.
 - Ferritina sierica corrispondente al ferro corporeo. Se elevata, considerare:
 - (I) sovraccarico di ferro
 - (II) infiammazione
 - (III) epatite, e/o
 - (IV) danni epatici.Se ridotta, considerare
 - (I) ferro corporeo diminuito
 - (II) deficit di vitamina C.
- Nella talassemia intermedia, la ferritina non riflette il grado di sovraccarico di ferro. Livelli di ferritina correlati a basso rischio sono inferiori a 2.500 µg/L, preferibilmente inferiori a 1.000 µg/L.
- Valori di LIC che riflettono gradi di RISCHIO:
 - Rischio molto basso $\leq 1,8$ mg/g di peso secco
 - Rischio da basso a moderato = 1,8–7 mg/g di peso secco
 - Rischio da moderatamente alto ad alto = 7–15 mg/g di peso secco
 - Ad altissimo rischio ≥ 15 mg/g di peso secco
 - Ferro totale nell'organismo = 10,6 x LIC (mg/g di peso secco)
 - LIC è determinata da:
 - (a) biopsia epatica – indicata se i livelli di ferritina si discostano dai valori attesi, se coesistenza di epatite e se incerta risposta alla chelazione
 - (b) SQUID – non universalmente disponibile
 - (c) RMI–R2
 - Ferro cardiaco valutato con i test di funzionalità cardiaca e misurato con RM T2*
 - Ferro urinario – utilizzato per monitorare l'effetto della dose di desferrioxamina e di deferiprone. Variabilità nella escrezione giornaliera, e
 - NTBI e LPI - non ancora utilizzati di routine.

Desferrioxamina:

- Iniziare il trattamento dopo le prime 10–20 trasfusioni o con livelli di ferritina al di sopra del 1.000 µg/L
- Se prima di 3 anni di età si raccomanda il monitoraggio della crescita e dello sviluppo delle ossa
- Indice terapeutico = dose media giornaliera (mg/kg) (dose media giornaliera = dose effettiva di ogni infusione x dosi/7giorni) / ferritina (µg/L). Mantenere stabilmente l'indice <0,025
- Trattamento standard:
 - a) infusione per via sottocutanea più di 8–12 ore
 - b) soluzione al 10% di desferrioxamina (5 ml di acqua per ogni flaconcino 500 mg)
 - c) pompa di infusione (disponibile in vari tipi)
- Dose standard:
 - a) i bambini 20–40 mg/kg (dose non superiore a 40 mg/kg, fino a completamento della crescita)
 - b) adulti 50–60 mg/kg. Infondere in 8–12 ore, almeno per 6 notti a settimana
- Trattamento alternativo: bolo sottocutaneo – due boli SC/die con una dose giornaliera totale di 45 mg/kg
- Vitamina C 2–3 mg/kg / die somministrata per via orale al momento dell'infusione
- Gravidanza – la desferrioxamina può essere usata in gravidanza. Deve essere sospesa durante il primo trimestre e può essere utilizzata nel secondo e nel terzo trimestre, in casi particolari
- Chelazione intensiva con desferrioxamina – infusione continua per 24 ore EV o SC.

Indicazioni:

 - a) Ferritina sierica persistentemente elevata
 - b) LIC >15 mg/g di peso secco
 - c) Malattia cardiaca rilevante
 - d) Prima alla gravidanza o del trapianto di midollo osseo

Dose: 50 mg/kg/die (fino a 60 mg/kg/die)
- Catetere venoso centrale: pericolo di infezioni e trombosi.

Deferiprone:

- Dose standard: 75 mg/kg/die divisa in 3 dosi (fino a 100 mg/kg/die, ma ancora non vi sono sufficienti informazioni)
- Bambini sopra i 10 anni di età
- Trattamento concomitante con Vitamina C non raccomandato
- Conta settimanale dei GB (più spesso se segni di infezione)
- Gravidanza – interrompere il trattamento. A pazienti sessualmente attivi si raccomanda l'uso di un contraccettivo.

TERAPIA COMBINATA. Nei pazienti per i quali la monoterapia con desferrioxamina o con deferiprone non è in grado di controllare i livelli del ferro corporeo o del ferro del miocardio, o in presenza di malattia cardiaca significativa, i regimi combinati di trattamento possono offrire un'alternativa per ridurre i livelli di ferro sia nel fegato che nel cuore. Non vi sono raccomandazioni su quale sia la terapia combinata più efficace.

ATTENZIONE: L'agranulocitosi può essere più frequente nella terapia combinata, in particolare con l'uso simultaneo.

Deferasirox:

- Dose raccomandata:
Dose iniziale di 20 mg/kg/die. Dopo 10–20 trasfusioni (assunzione di ferro 0,3–0,5 mg/kg/die)
Se preesistente sovraccarico di ferro (o assunzione di ferro >0,5 mg/kg/die), si raccomanda la dose di 30 mg/kg/die. Per i pazienti con sovraccarico di ferro ridotto (<0,3 mg/kg/die), possono essere sufficienti 10–15 mg/kg/die per tenere sotto controllo i livelli di ferro
- Somministrazione: Compresse solubili disciolte in acqua (o succo di mela), utilizzando un agitatore non metallico. Assumere una volta al giorno prima di un pasto.
- Effettuare monitoraggio continuo
- Uso nei bambini >2 (FDA) e >6 (EMA) anni di età
- Controindicato nell'insufficienza renale o disfunzione renale significativa
- Non utilizzare in gravidanza.

Complicanze Endocrine nella Talassemia Major

4

Le alterazioni endocrine sono frequenti nella talassemia. Nonostante una terapia chelante appropriata iniziata precocemente, possono evidenziarsi problemi come maturazione sessuale ritardata e disturbi della fertilità. È difficile determinare la prevalenza delle complicanze endocrine a causa della diversa età di inizio della terapia ferrochelante e del continuo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti ben chelati.

I livelli di crescita e le complicanze endocrine su un campione di 3.817 pazienti con talassemia di 29 paesi sono riportati nella **Tabella 1** (De Sanctis 2004).

Crescita

Il ritardo di crescita è comune nella talassemia major. La crescita è normale fino all'età di 9–10 anni epoca in cui è possibile osservare un rallentamento della velocità di

crescita. I fattori principali che determinano crescita rallentata nei pazienti con talassemia sono l'anemia cronica, l'accumulo di ferro trasfusionale, l'ipersplenismo e la tossicità secondaria della terapia chelante (De Sanctis 1991). Altri fattori comprendono l'ipotiroidismo, il deficit e la resistenza all'ormone della crescita, la carenza di zinco, le epatiti croniche, la denutrizione e lo stress psico-sociale.

Diagnosi e indagini

La diagnosi richiede un'attenta valutazione clinica che dovrà stabilire:

- **Velocità di crescita staturale:** espressa in cm/anno di sotto di una DS per età e sesso, (basata sulle tabelle della velocità di crescita)
- **Bassa statura:** altezza al di sotto del 3° percentile per età e sesso (basata sulle tabelle nazionali delle tavole di crescita) (vedi **Appendice A**)

		Numero di pazienti	%
Bassa statura	maschi	664	31.1
	femmine	513	30.5
Ipotiroidismo primario	maschi	60	2.8
	femmine	64	3.8
Diabete mellito	maschi	75	3.5
	femmine	46	2.7
Ridotta tolleranza glucidica	maschi	109	5.1
	femmine	136	8
Ipoparatiroidismo	maschi	40	6.5
	femmine	125	7.4
Ipogonadismo	maschi	353	43.3
	femmine	243	37.7
Growth hormone deficiency/insufficienza	maschi	53	7.1
	femmine	148	8.8

Basato su un campione di 3817 pazienti con talassemia di 29 paesi

Tabella 1: Crescita e complicanze endocrine nella talassemia

- Segni di altri deficit ormonali (pofisari (ad es. gonadotropine)
- Altre possibili cause di ritardo di crescita.

Le indagini da effettuare in un bambino con talassemia major che presenta una scarsa crescita sono sovrapponibili a quelle utilizzate per bambini non affetti da talassemia.

Valutazione della bassa statura / ritardo di crescita

L'inquadramento diagnostico della bassa statura o del ritardo di crescita prevede innanzitutto la misurazione regolare ed accurata dell'altezza (intervalli di sei mesi) in posizione eretta e seduta, la valutazione dello stadio puberale (Tanner 1962) e l'età ossea, compreso l'esame delle metafisi. La previsione dell'altezza definitiva deve tener conto dell'altezza dei genitori.

Ulteriori indagini endocrinologiche utili comprendono i test di funzionalità tiroidea (FT4, TSH), i dosaggi degli ormoni sessuali, la valutazione della secrezione dell'ormone della crescita, la determinazione sierica di zinco, calcio, fosfatasi alcalina, l'esame delle urine e il test di tolleranza glucidica. Altri test comprendono la determinazione di IGF1 e di IGFBP3. La secrezione di GH è normale nella maggior parte dei pazienti con talassemia. È essenziale anche la ricerca degli anticorpi anti-transglutaminasi per escludere la malattia celiaca.

È importante ricordare che la tossicità da desferrioxamina è una causa importante di ritardo di crescita (vedi Capitolo 3:

Sovraccarico di Ferro e Ferrochelazione).

Trattamento

L'anemia, la carenza di folati e l'ipersplenismo possono causare scarsa crescita nella talassemia, nei casi in cui la terapia trasfusionale è irregolare, o anche nei bambini piccoli in trattamento continuo con desferrioxamina con modesto accumulo di ferro. Nei pazienti in fase peri-puberale, l'ipogonadismo deve essere attentamente valutato prima di iniziare il trattamento con ormone della crescita che può determinare una ridotta sensibilità all'insulina ed un'anormale tolleranza glucidica (De Sanctis 1999).

È opportuna un'integrazione con zinco-solfato per i pazienti con carenza di zinco documentata.

Ritardo puberale ed ipogonadismo
Il ritardo puberale e l'ipogonadismo sono tra le più frequenti complicanze secondarie del sovraccarico di ferro.

Il ritardo puberale è definito come l'assenza completa dello sviluppo puberale nelle femmine di 13 anni e nei maschi di 14 anni. L'ipogonadismo è definito nei maschi come assenza di aumento del volume testicolare (meno di 4 ml), e nelle femmine come assenza di sviluppo mammario, all'età di 16 anni (De Sanctis 1995).

L'arresto della pubertà è una complicanza relativamente comune nei pazienti con talassemia major che hanno un accumulo di ferro moderato/grave ed è caratterizzato dall'assenza di progressione puberale

Sviluppo del pene	Sviluppo mammario	Crescita di peli pubici
P1: Prepuberale	B1: Prepuberale	PH1: Prepuberale
P2: Pubertà iniziale (Ingrandimento dello scroto e dei testicoli, 4–5 ml, piccolo o modesto o assente ingrandimento del pene)	B2: Pubertà iniziale (Stadio del bottone mammario)	PH2: Pubertà iniziale (Crescita sparsa)
P3: Pubertà intermedia (Ingrandimento del pene e ulteriore incremento dei testicoli, 8–12 ml, e dello scroto)	B3: Pubertà intermedia (Ingrandimento della mammella e dell'areola)	PH3: Pubertà intermedia (Peli estesi sopra la giunzione pubica)
P4: Pubertà avanzata (Ingrandimento del pene in lunghezza e larghezza. Incremento della pigmentazione della pelle dello scroto ed ingrandimento dei testicoli, 15–25 ml)	B4: Pubertà avanzata (Areola e capezzolo proiettati separatamente dal profilo della mammella)	PH4: Pubertà avanzata (I peli corrispondono alla crescita dell'adulto ma meno estesi)
P5: Adulto	B5: Adulto (Completo sviluppo delle mammelle, l'areola non è separata dal contorno della mammella)	PH5: Adulto

Tabella 2: Valutazione puberale secondo Tanner

nell'arco di un anno o più. In questo caso, il volume testicolare rimane di 6-8 ml e il volume mammario allo stadio B3 (vedi **Tabella 2**). In queste condizioni la velocità di crescita annuale è ridotta in maniera marcata o è completamente assente (De Sanctis, 1995). Molte donne con talassemia major presentano amenorrea primaria e secondaria, specialmente quelle che effettuano una chelazione irregolare. La funzione ovarica in questi casi è generalmente normale, ma la risposta delle gonadotropine al Gonadotrophin-Releasing-Hormone (Gn-RH)

è ridotta rispetto alle pazienti con cicli mestruali regolari (ipogonadismo ipogonadotropo).

Indagini diagnostiche:

- Valutazioni biochimiche di routine
- Età ossea (radiografia del polso e della mano)
- Funzione tiroidea (TSH, FT4)
- Funzionalità ipotalamo-ipofisi-gonade: (Gn-RH), test di stimolo per l'ormone luteinizzante (LH) e per l'ormone follicolo-stimolante (FSH)

- Steroidi sessuali (testosterone, 17- β estradiolo)
- Ecografia pelvica per valutare le dimensioni di ovaie ed utero
- Anticorpi anti-transglutaminasi
- In casi particolari, test di stimolazione per l'ormone della crescita (GH)
- In casi selezionati, IGF-1, IGFBP-3 e zinco plasmatico.

Trattamento

Il trattamento del ritardo o dell'arresto della pubertà, e dell'ipogonadismo ipogonadotropo dipende da vari fattori come l'età, la gravità del sovraccarico di ferro, il danno dell'asse ipotalamo-ipofisogonade, la malattia cronica epatica, e la presenza di problemi psicologici correlati all'ipogonadismo. È importante pertanto la collaborazione tra gli endocrinologi e gli altri medici specialisti.

Nelle femmine, la terapia consiste nella somministrazione di etinil-estradiolo per os (2,5–5 mg/die) per 6 mesi, seguita successivamente da un'ulteriore valutazione ormonale. Se la pubertà non si verifica spontaneamente entro 6 mesi dall'interruzione del trattamento, si reintroducono gli estrogeni per os con dosaggi gradualmente crescenti (etinil-estradiolo da 5–10 mg/die) per altri 12 mesi. Se non vi è alcun sanguinamento uterino si raccomanda di continuare con un trattamento sostitutivo estro-progestinico a bassi dosaggi.

Nel ritardo puberale dei maschi, si consiglia testosterone-depot per via intramuscolare mensilmente, a basso dosaggio (25 mg) per sei mesi. Successivamente è opportuna una rivalutazione ormonale. In pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo, la terapia può essere continuata con 50 mg al mese. La dose virilizzante è 75–100 mg di testosterone-depot ogni 10 giorni, somministrato per via intramuscolare. Lo stesso risultato si ottiene con il testosterone gel per uso topico.

Nell'arresto della pubertà il trattamento consiste nell'uso degli esteri di testosterone o di testosterone gel come proposto per la pubertà ritardata e per l'ipogonadismo ipogonadotropo.

Occorre considerare che il trattamento delle alterazioni puberali presenta delle problematiche complesse a causa delle molteplici complicanze associate e, pertanto, ogni paziente deve essere valutato individualmente.

Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo si può manifestare nei pazienti gravemente anemici e/o con sovraccarico di ferro. Di solito l'esordio è nella seconda decade di vita ed è raro nei pazienti ben trattati (De Sanctis 1998; Sabato 1983).

Segni e sintomi

L'ipotiroidismo pre-clinico è asintomatico. I segni e i sintomi dell'ipotiroidismo sono ritardo di crescita, torpore, sovrappeso, costipazione, ridotto apprendimento scolastico, insufficienza cardiaca e versamento pericardio, con espressività differente in rapporto alla gravità del deficit.

Ipotiroidismo	FT4 sierico	TSH sierico	Risposta del TSH al TRH	Trattamento
Pre-clinico	Normale	Lievemente Incrementato (TSH: 4,5-8 mIU/L)	Elevata	Osservazione
Lieve	Lievemente ridotto	Elevato	Notevolmente elevata	L-Tiroxina
Conclamato	Ridotto	Elevato	Notevolmente elevata	L-Tiroxina

Legenda: FT4-Tiroxina libera; TSH-Ormone stimolante la tiroide; TRH-Ormone di rilascio del TSH. Adattato da Evered, 1973.

Tabella 3: Ipotiroidismo e trattamento

L'incidenza di ipotiroidismo è lievemente maggiore nelle donne. In genere, la ghiandola tiroidea non è palpabile e gli anticorpi antitiroidei sono negativi. L'ecografia tiroidea mette in evidenza una struttura irregolare con ispessimento della capsula tiroidea.

Lo studio della funzione tiroidea deve essere effettuato annualmente, a partire dall'età di 12 anni. FT4 e TSH sono le indagini chiave, e la loro interpretazione insieme al test TRH e alla risposta del TSH, è riportata nella Tabella 3. L'età ossea può essere utile per valutare l'entità del ritardo della maturazione ossea. La maggior parte dei pazienti ha una disfunzione primaria della tiroide. L'ipotiroidismo secondario al danno ferro-mediato della ghiandola ipofisaria è raro.

Trattamento

L'alterata funzione tiroidea può essere reversibile in uno stadio precoce attraverso la ferrochelazione intensiva e la buona "compliance" o aderenza. Il trattamento dipende dalla gravità della malattia. L'ipotiroidismo subclinico richiede un follow-

up clinico regolare e terapia ferrochelante intensiva. Nei pazienti con ipotiroidismo lieve o conclamato, la terapia prevede la somministrazione di L-tiroxina.

Alterato metabolismo dei carboidrati

Un'alterata tolleranza glucidica e il diabete mellito possono essere la conseguenza della distruzione delle cellule β pancreatiche secondaria ad accumulo di ferro, malattie epatiche croniche, infezioni virali e/o fattori genetici.

La patogenesi è paragonabile a quella del diabete di tipo 2, con differenze per l'età di insorgenza (può manifestarsi nella seconda decade di vita) e per la lenta progressione delle alterazioni del metabolismo glucidico e della secrezione insulinica.

La glicemia può essere classificata come:

- Tipo diabetico: concentrazione plasmatica di glucosio a digiuno (Fasting Plasma Glucose – FPG) ≥ 26 mg/dl (7 mmol/l) e/o concentrazione plasmatica di glucosio (Plasma Glucose – PG) due ore dopo carico orale di 75g di glucosio (2hPG) (Oral Glucose Tolerance Test – OGTT) ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Una Glicemia Plasmatica occasionale (Plasma Glucose – PG) ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) è anche indicativa di diabete. La persistenza della glicemia di “tipo diabetico” indica che un soggetto ha il diabete.
- Tipo normale: FPG < 110 mg/dl (6.1 mmol/l) e 2hPG < 140 mg/dl (7.8 mmol/l).
- Tipo borderline: include quelle che non sono né di tipo diabetico né normale, secondo i valori di riferimento della glicemia – alterata tolleranza glucidica.

Nella talassemia il diabete è raramente complicato da chetoacidosi.

Indagini

Il test di tolleranza al carico orale di glucosio (OGTT) deve essere effettuato ogni anno dall'età puberale in poi. Nei bambini, l'OGTT è effettuata con una dose di 1,75 g/kg di glucosio (fino a un massimo di 75 g).

Trattamento

- La ridotta tolleranza glucidica può essere migliorata da una dieta con ridotto apporto di carboidrati per diabetici, dalla riduzione del peso, e dalla terapia chelante intensiva.
- Nei pazienti sintomatici è richiesta la terapia insulinica; il controllo metabolico può risultare difficile.
- Il ruolo degli agenti ipoglicemizzanti orali deve essere ulteriormente dimostrato.

Monitoraggio del diabete e delle sue complicanze:

- Glicemia (giornalmente o a giorni alterni)
- Corpi chetonici da ricercare se la glicemia è intorno a 250 mg/dl
- La valutazione della fruttosamina è più utile dell'emoglobina glicosilata.
- La glicosuria è influenzata dalla soglia renale per il glucosio
- Funzionalità renale (creatinina serica)
- Lipidi serici (colesterolo: HDL, LDL, trigliceridi)
- Proteinuria
- Valutazione della retinopatia

Ipoparatiroidismo

L'ipocalcemia dovuta all'ipoparatiroidismo, è secondaria all'accumulo di ferro e/o all'anemia. Questa complicanza, in genere, si manifesta dopo l'età di 16 anni (De Sanctis 1995). La maggioranza dei pazienti presentano una malattia in forma lieve con parestesie. Nei casi più gravi si può osservare tetania, convulsioni o insufficienza cardiaca.

Le indagini devono essere effettuate dall'età di 16 anni e devono comprendere la determinazione di calcemia, fosforemia e bilancio dei fosfati. Nei casi con ipocalcemia e iperfosfatemia, deve essere dosato il paratormone che può essere normale o ridotto con livelli ridotti di 1–25 diidrocolecalciferolo (Vitamina D).

All'esame radiologico dell'osso sono evidenti alterazioni ossee e osteoporosi.

Trattamento:

- La terapia si basa sulla somministrazione di vitamina D o dei suoi analoghi per via orale. Alcuni pazienti necessitano di dosaggi elevati di vitamina D per normalizzare la calcemia. Questa deve essere monitorata attentamente, poiché l'ipercalcemia può essere una complicanza comune.
- Il calcitriolo alla dose di 0,25–1 mg, 2 volte al giorno è in genere sufficiente per normalizzare la calcemia e la fosforemia. All'inizio del trattamento, si consigliano controlli settimanali. Questi sono seguiti da controlli trimestrali e dal dosaggio della calciuria e della fosfaturia nelle 24 ore.
- Nei pazienti con iperfosforemia persistente può essere considerato l'uso di un chelante del fosforo (senza alluminio).
- La tetania e l'insufficienza cardiaca dovute ad ipocalcemia grave richiedono la somministrazione endovenosa di calcio, sotto attento monitoraggio cardiaco, seguito da vitamina D per via orale.

Trattamento della Fertilità e della Gravidanza nella β -Talassemia

5

I progressi nella cura della β -talassemia major attraverso la terapia trasfusionale e ferrochelante ottimale hanno determinato un aumento della sopravvivenza dei pazienti fino all'età adulta. Al tempo stesso la qualità di vita dei pazienti è migliorata notevolmente, e le aspettative di avere una famiglia – un obiettivo importante della qualità della vita – è un'aspirazione notevole per molti.

Sebbene la fertilità possa essere spontanea nelle pazienti trasfusi e ben chelate e con una pubertà spontanea, la maggioranza di esse sono sterili a causa delle conseguenze della siderosi trasfusionale (Chatterjee Katz, 2000) e devono ricorrere alle Tecniche di Riproduzione Assistita (ART).

È essenziale pianificare la gravidanza sia spontanea che indotta poiché le gravidanze sono ad alto rischio per la madre e per il bambino. Comunque questi rischi possono essere ridotti attraverso la consulenza pre-gravidanza con l'ematologo, lo specialista della medicina riproduttiva, il cardiologo, l'ostetrico e l'infermiere specialista.

Il trattamento delle pazienti con talassemia intermedia (TI) è simile a quello della talassemia major (TM) con alcune differenze. Le pazienti adulte affette da TM con ipogonadismo ipogonadotropo (HH) non possono concepire spontaneamente, mentre quelle con TI con asse ipofisi-gonadi normale, sono potenzialmente fertili (Chatterjee e Katz, 2000; Skordis, Christou et al, 1998). Inoltre, il trattamento clinico in gravidanza è

differente nelle donne con TI poiché hanno un aumentato rischio trombotico e necessitano di trasfusioni durante la gravidanza (Nassar, Usta e coll 2006). Le pazienti con TM, oltre alle complicanze specifiche indotte dal sovraccarico di ferro, sono anche a rischio di tromboembolismo, specialmente quelle splenectomizzate e con anticorpi autoimmuni.

Trattamento della fertilità

Sebbene 80–90% dei pazienti abbiano HH, nella maggior parte di essi la funzione gonadica di solito è integra. Pertanto la fertilità è mantenuta, l'ovulazione nelle femmine e la spermatogenesi nei maschi possono essere indotte dalla terapia con gonadotropine esogene bypassando l'asse ipotalamo-ipofisi. Anche altri disordini endocrini, come diabete ed ipotiroidismo, possono influenzare il risultato del trattamento della fertilità e necessitano di terapia appropriata. Le gravidanze spontanee come pure quelle indotte sono state ben documentate nella TM (Aessopos e coll, 1999).

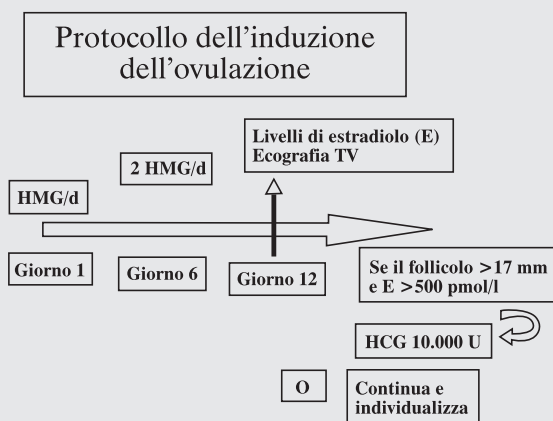
Il trattamento della infertilità richiede una gestione accurata, che comprende anche la consulenza genetica alla coppia prima della gravidanza (vedi sotto). L'assetto della fertilità nelle donne con talassemia necessita anche della valutazione del partner in accordo ai criteri standardizzati (cfr. <http://www.rcog.org.uk>). Le opzioni per la fertilità dipendono da due fattori: lo stato di portatore del partner, e l'entità del danno dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Se entrambi i partner sono omozigoti per la β -talassemia, la scelta ideale è l'uso di gameti di donatori, preferibilmente di donatori di sperma, poiché può essere più facilmente disponibile nelle banche di sperma, mentre la donazione di ovuli è tecnicamente più complessa con un livello di successo incerto (Deech, 1998 review). Se il partner è eterozigote la Diagnosi Genetica Pre-impianto (DGP) è un'altra opzione, che viene effettuata prima del concepimento. Questo metodo può essere più accettabile per determinate comunità con credenze religiose contro l'interruzione della gravidanza nei casi di trasmissione della malattia in forma grave. Infine, per le pazienti con grave danno d'organo o per i casi in cui entrambi i partner hanno la talassemia major, un'altra opzione è l'adozione, se vi è un buon supporto familiare.

Metodi per l'induzione della ovulazione

L'induzione dell'ovulazione con infusione pulsatile di GnRH è possibile solo nello stadio iniziale di alterazioni ipotalamo-ipofisarie, quando la secrezione delle gonadotropine è ancora pulsatile. Ma nella maggioranza delle pazienti con HH la secrezione pulsatile non è più presente anche con gonadi funzionali. In questi casi quindi la risposta al trattamento con HMG/HCG ha circa l'80% di successo. Pazienti con alterazione endometriale rispondono meglio ai programmi di fertilizzazione in vitro con trasferimento embrionario (FIVET). L'induzione dell'ovulazione dovrebbe essere effettuata solo da specialisti della medicina riproduttiva, secondo le linee guida della Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) (Deech, 1998).

Figure 1



Le pazienti dovrebbero essere informate sui rischi della sindrome da iperstimolazione, come gravidanza multipla, gravidanza ectopica e aborto. Il rischio di iperstimolazione ovarica e di gravidanze gemellari può essere limitato attraverso un monitoraggio accurato della induzione del ciclo, seguito da indagine ecografia transvaginale. Per queste procedure è importante avere il consenso sia da parte delle pazienti che dei medici che le hanno in cura e mantenere accurate annotazioni documentate per tutto il periodo della gravidanza. Il trattamento deve essere eseguito secondo le linee definite dal protocollo (vedi **Figura 1**).

Punti chiave per l'induzione dell'ovulazione:

- Monitoraggio accurato del ciclo attraverso ripetute ecografie transvaginali
- Il DFO può essere continuato fino alla

somministrazione di HCG e alla conferma della avvenuta gravidanza attraverso i test diagnostici

- La somministrazione di progesterone può essere utile
- Dopo un massimo di 6 cicli, rivalutare ed orientarsi verso FIVET

Induzione della spermatogenesi

L'induzione della spermatogenesi nei pazienti con talassemia è più difficile rispetto all'induzione dell'ovulazione nelle femmine, con una percentuale di successo del 10–15% in quelli con sovraccarico di ferro da moderato a grave. Il processo di induzione deve seguire le linee guida HFEA, previo consenso e consulenza genetica alla coppia

Tabella 1

INDUZIONE DELLA SPERMATOGENESI

- Testosterone basale e analisi sperma
- HCG 2000 unità due volte a settimana per 6 mesi
- Monitorare livello di testosterone
- Ripetere analisi sperma se NO sperma
- Continuare HCG combinato con HMG 75 unità tre volte a settimana per altri 6 mesi
- Se analisi sperma soddisfacente **CONSERVARE**

Se persiste azoospermia, interrompere trattamento.

(Deech, 1998 review) (Vedi **Tabella 1** per il protocollo suggerito).

Le nuove tecniche di micromanipolazione come l'iniezione di sperma intracitoplasmatico (ICSI) ha aumentato la percentuale di concepimenti, anche nei pazienti con oligo e astenospermia. Pertanto, lo sperma dovrebbe essere criopreservato in tutti i soggetti, eccetto in caso di azoospermia, per preservare meglio la fertilità e le opportunità di concepimento. La recente letteratura sui danni del DNA spermatico nei pazienti con talassemia (Perera, Pizzey e coll, 2002) accresce dubbi circa i rischi mutageni in questi individui, specialmente dopo ICSI, poiché la barriera naturale protettiva contro la selezione dei gameti durante la fecondazione è perduta.

Consulenza prima della gravidanza

Prima di iniziare il trattamento per la fertilità è importante che le pazienti e i loro partner effettuino la consulenza pre-gravidanza, che ha 3 scopi principali: (a) valutazione della eleggibilità, (b) revisione dei trattamenti in corso prima della gravidanza e (c) discussione tra medici, pazienti e partner, dei rischi associati alla fertilità indotta e alla gravidanza.

Valutazione della eleggibilità (**Tabella 2**)

Ciascuna paziente dovrebbe essere valutata prima di una gravidanza per avere un risultato ottimale sia per la madre che per il feto. Vi sono 3 fattori importanti che devono essere accuratamente considerati prima di intraprendere una gravidanza: insufficienza

Tabella 2

VALUTAZIONE DELLO STATO CLINICO PRIMA DELLA GRAVIDANZA

- Cuore: ECG, Ecocardiogramma, RMI
- Fegato: funzionalità epatica, ultrasuoni, biopsia
- Endocrino: diabete, tiroide, e paratiroidi
- Rischio di trombo-embolismo: valutare trombofilia
- Infezioni virali: HBV, HCV, HIV, rosolia
- Metabolismo osseo: vitamina D, calcio, DEXA, Rx
- Sovraccarico di ferro: ferritina, ferro epatico e cardiaco
- Accertare lo stato di portatore del partner
- Ottimizzare lo stile di vita (fumo, ecc.)

cardiaca, disfunzione epatica e trasmissione verticale di virus.

1. L'aspetto più importante è la funzione cardiaca, poiché le complicanze cardiache sono la principale causa di morte sia nei pazienti trasfusi che in quelli non trasfusi. La gittata cardiaca è aumentata durante la gravidanza di circa 25–30% a causa dell'incremento del volume circolatorio. Questo, insieme al sovraccarico di ferro, rappresenta un rischio consistente di morte prematura per scompenso cardiaco. Pertanto, tutte le pazienti con TM devono effettuare una valutazione cardiologica completa mediante ecocardiogramma color doppler (FEVS >65% frazione di accorciamento >30%), ECG, sia a riposo che da sforzo, e HECG tipo Holter per 24 ore per registrare i disturbi del ritmo. Se vi sono segni di disfunzione VS in condizioni di stress o in caso di aritmie importanti, allora le donne dovrebbero essere drasticamente sconsigliate ad intraprendere gravidanze (Hui e coll, 2002). La maggior parte delle indagini cardiologiche non invasive, non sono in grado di evidenziare precocemente il sovraccarico di ferro a livello cardiaco. È stata recentemente sviluppata una tecnica di RMI modificata utilizzando misurazioni con gradiente T2* per quantificare i livelli di ferro ed è possibile correlare con accuratezza questi livelli alle dimensioni del VS utilizzando la stessa tecnica (Anderson e coll, 2001). Se l'indagine è disponibile, la RMI cardiaca dovrebbe essere eseguita e il risultato dovrebbe evidenziare valori di T2* ≥ 20 ms.
2. La funzione epatica deve essere valutata con test biochimici, e il sovraccarico di ferro attraverso biopsia epatica e RMI. La

biopsia epatica evidenzia anche fibrosi e cirrosi.

3. Tutte le pazienti dovrebbero essere sottoposte a screening per HIV, Epatite B, Epatite C e Rosolia. Sarebbe opportuno effettuare la vaccinazione anti rosolia nelle ragazze per assicurare l'immunità prima della gravidanza. Se la paziente è HIV positiva e desidera avere una famiglia deve essere informata opportunamente sulle cure che comprendono l'uso dei farmaci antivirali, il parto deve avvenire con taglio cesareo e l'allattamento al seno essere sconsigliato per ridurre il rischio di trasmissione verticale < 5% (RCOG clinical Green Top Guidelines, 2004). Le pazienti HCV positive dovrebbero effettuare un trattamento antivirale per negativizzare HCV-RNA, prima della gravidanza.
4. Prima della gravidanza è opportuno valutare la condizione ossea attraverso RX della colonna vertebrale e scansione DEXA dell'anca e dei corpi vertebrali (score DMO) e correzione di osteoporosi/osteopenia, con adeguata terapia (vedi Capitolo 6: Diagnosi e Trattamento dell'Osteoporosi nella β -Talassemia). Le pazienti dovrebbero anche effettuare lo screening per diabete, funzione tiroidea, e anticorpi acquisiti anti GR. Entrambi i partner devono effettuare lo screening per le emoglobinopatie.

Rivalutazione delle terapie (Tabella 3)

È necessario rivalutare la terapia in atto e consigliare le pazienti sulla dieta, sul fumo e alcool, e sulla opportunità di iniziare la supplementazione con acido folico, calcio e

Tabella 3

INDICAZIONI SULL'USO DEI FARMACI PRIMA DELLA GRAVIDANZA

- Sospendere HRT
- Sospendere interferone, ribavirina, idrossiurea
- Sospendere bifosfonati sei mesi prima del trattamento di fertilità
- Sostituire warfarina con eparina
- Sostituire ipoglicemizzanti orali con insulina
- Passare da ferrochelazione orale a DFO
- Modificare i farmaci tiroidei
- Iniziare supplemento con calcio e vitamina D
- Iniziare supplemento con acido folico per prevenire difetti del tubo neurale

vitamina D. Le pazienti che assumono ferrochelanti orali (deferaxisor o deferiprone) devono sospenderli e passare alla desferrioxamina prima dell'induzione dell'ovulazione/spermatogenesi (Singer e Vichinsky, 1999). La terapia ormonale sostitutiva deve essere sospesa almeno 4–6 settimane prima dell'induzione della gametogenesi. I bifosfonati sono controindicati durante la gravidanza e l'allattamento, poiché in questi periodi vi è un bilancio di calcio considerevolmente negativo. È pertanto necessario, assicurare un adeguato apporto di calcio e di vitamina D prima e durante la gravidanza. Altri farmaci che devono essere interrotti al massimo 6 mesi prima del trattamento per la fertilità includono interferone, ribavirina, e idrossiurea. Le pazienti ipotiroidee in trattamento con L-tiroxina devono incrementare le dosi per garantire la condizione eutiroidea. L'ipertiroidismo è raro

nei pazienti con talassemia, comunque, se una paziente è in trattamento con farmaci antitiroidei come carbimazolo, dovrebbe sostituirlo con propil tiouracile.

Rischi associati alla gravidanza (Tabella 4)

Tutte le pazienti devono sapere che la gravidanza non altera la storia naturale della talassemia. Se la gravidanza è seguita da un gruppo multidisciplinare l'esito è di solito favorevole, con un leggero incremento dell'incidenza di ritardo di crescita intrauterina (Aessopos, Karabatsos e coll, 1999; Ansari, Kivan e Tabaroki, 2006; Tuck, Jensen e coll, 1998). I rischi di complicanze connesse alla gravidanza come emorragie prima del parto e preeclampsia nella talassemia sono sovrapponibili a quelli della

RISCHI ASSOCIATI ALLA GRAVIDANZA

- La gravidanza non modifica la storia naturale della malattia
- Accurato/Intenso/vigile monitoraggio
- Complicazioni cardiache
- Rischio complicanze specifiche della gravidanza come per la popolazione generale
- Rischio di aborto spontaneo come per la popolazione generale
- Rischio di malformazione fetale: nessun aumento
- Rischio di ritardo di crescita fetale: aumentato di due volte
- Rischio di parto pretermine: aumentato di due volte
- Rischio di trasmissione al feto/bambino di epatite B/C, HIV
- Rischio di iso-immunizzazione
- Rischio di prematurità e ritardo di crescita IU aumentato nelle gravidanze multiple

popolazione generale. È stato dimostrato che DFO non va somministrato durante la gravidanza in pazienti che non hanno accumulo di ferro considerevole e che hanno una funzione cardiaca normale prima della gravidanza. La ferritina sierica aumenta in genere del 10% nonostante l'incremento della frequenza delle trasfusioni (Aessopos, Karabatsos e coll, 1999; Tuck, Jensen e coll, 1998; Daskalakis, Papageorgiou e coll, 1998; Butwick, Findley e Wonke, 2005). Lo scopo dell'incremento trasfusionale durante la gravidanza è di mantenere la concentrazione di emoglobina pretrasfusionale intorno a 10 g/dL (Aessopos e coll, 1999).

Gestione clinica della gravidanza (Tabella 5)

Una volta che la gravidanza è confermata, la paziente deve essere seguita da una equipe multidisciplinare composta da ostetrico, assistente ostetrico, medico, ematologo e anestesista. La paziente deve essere informata che sebbene la gravidanza sia ad alto rischio il risultato è di solito favorevole (Aessopos, Karabatsos e coll, 1999).

Il rischio principale per la madre è rappresentato dalle complicanze cardiache, che

possono essere limitate assicurando una funzione cardiaca ottimale prima della gravidanza.

I punti chiave includono la valutazione della funzione cardiaca mediante ecocardiogramma, e della funzionalità epatica e tiroidea ogni 3 mesi. Tutte le pazienti devono effettuare lo screening per il diabete gestazionale a 16 settimane e, se normale, devono ripetere il test a 28 settimane. A partire dalla 24–26 settimana in avanti è necessario il monitoraggio ecografico per valutare la crescita fetale. In casi particolari, specialmente nelle pazienti con TI, è opportuno somministrare eparina a basso peso molecolare come profilassi antitrombotica a partire dal secondo trimestre (Nassar, Usta e coll, 2006; Eldor e Rachmilewitz, 2002). Sebbene vi sia una predisposizione alla trombosi venosa nei soggetti splenectomizzati, non sono stati riportati in letteratura episodi trombotici (Tuck, Jensen e coll, 1998; Daskalakis, Papageorgiou e coll, 1998). Il fabbisogno di folati in gravidanza è di solito aumentato ed è maggiore nelle pazienti con talassemia a causa della iperattività midollare. Si raccomanda la supplementazione di acido folico nelle donne con TM per prevenire l'anemia megaloblastica, sebbene essa sia stata dimostrata solo in individui con β -talassemia minor (portatori) (Leung, Lao e Chang, 1989). Se la funzione cardiaca peggiora durante la gravidanza, DFO può essere somministrato con cautela, poiché la teratogenicità di DFO è dubbia (Singer e Vichinsky, 1999). Riguardo agli agenti ferrochelanti orali di ultima generazione, mancano dati sulla fetotossicità. Comunque, l'industria farmaceutica produttrice di DFO riporta il rischio di anomalie scheletriche negli

animali in gravidanza. Sebbene non vi siano comunicazioni riguardo le alterazioni sui feti umani indotti da DFO, le pazienti dovrebbero essere informate su questo rischio prima di usare il farmaco durante la gravidanza.

Per quanto riguarda il tipo di parto, se la gravidanza non è complicata si può procedere mediante parto spontaneo. Ma, circa l'80% delle donne con talassemia necessita del parto cesareo (PC) a causa dell'alta incidenza di sproporzione cefalo pelvica, dovuta alla bassa statura e all'alterazione scheletrica delle pazienti, associata a crescita fetale normale. È preferibile l'uso di anestesia epidurale per il PC se fattibile, per evitare il rischio di difficoltà all'intubazione associato ad anestesia generale per le alterazioni maxillofacciali nelle pazienti con TM (Orr, 1967). Sebbene la maggior parte delle alterazioni scheletriche siano prevenute dal trattamento trasfusionale regolare, le alterazioni della colonna vertebrale associate a TM sono rilevanti. Osteoporosi e scoliosi sono frequenti nella TM nonostante la terapia trasfusionale (Borgna-Pignatti, 2006). Le pazienti con osteoporosi di solito hanno corpi vertebrali con altezza ridotta e la posizione segmentale del cono può essere più bassa di quanto previsto (Borgna-Pignatti, 2006). È perciò importante curare l'osteoporosi con terapia ormonale sostitutiva (e con pamidronato), per migliorare la densità minerale ossea in modo tale da poter effettuare l'anestesia spinale per il PC.

Dopo il parto, può essere ripreso DFO ma non gli altri chelanti orali. L'allattamento deve essere incoraggiato in tutti i casi tranne in quelli che sono HIV e/o HCV-RNA positivi e/o HBsAg positivi a causa del rischio di trasmissione dell'infezione attraverso l'allattamento.

Tutte le pazienti devono essere informate sui metodi contraccettivi. I dispositivi intrauterini dovrebbero essere evitati per il rischio di infezione. L'assunzione di estrogeni in compresse non è consigliabile per il rischio di trombo-embolismo (Orr, 1997). Nella maggior parte dei casi, è opportuna la somministrazione di pillole di solo progesterone (POP-minipillola) o metodi di

barriera. I pazienti con HH che non sono fertili spontaneamente non necessitano di utilizzare metodi contraccettivi. Supplementi con calcio e vitamina D devono essere somministrati durante l'allattamento, mentre la terapia con bifosfonati per l'osteoporosi deve essere ripresa alla fine dell'allattamento.

Tabella 5

Punti chiave per la gestione della gravidanza

- Controllo cardiologico, funzione epatica e tiroidea ogni trimestre
- Screening per diabete gestazionale
- Incremento della frequenza delle trasfusioni per mantenere Hb pretrasfusionale intorno a 10g/dL
- Ecografia periodica per monitorare la crescita fetale
- Incidenza elevata di parto cesareo
- Incoraggiare l'allattamento al seno tranne nei casi HIV positivi e/o HCV-RNA e/o HBsAg positivi
- Ripresa del trattamento ferrochelante con DFO dopo il parto
- Valutazione della contraccezione, se indicata
 - POP, metodi di barriera
 - Evitare dispositivi intrauterini e preparazioni contenenti estrogeni
- Ripresa del trattamento con bifosfonati dopo la sospensione dell'allattamento al seno

Diagnosi e Trattamento dell'Osteoporosi nella β -Talassemia



L'**osteoporosi** è una malattia scheletrica caratterizzata da riduzione della massa ossea e da alterazioni della microarchitettura con aumento della fragilità ossea e suscettibilità alle fratture (Sambrook e coll, 2006).

Nonostante siano migliorate le aspettative di vita nei pazienti adulti con β -talassemia, la sindrome osteopenia-osteoporosi (SOO) rappresenta la principale causa di dolore osseo a livello dell'anca e delle vertebre e di tendenze a fratture spontanee specialmente a livello delle vertebre lombari con incidenza intorno al 70-80% dei casi, che testimonia la morbilità rilevante dell'osso (Chatterjee e coll, 2001).

Etiologia e patogenesi

Numerosi studi hanno evidenziato riduzione della massa ossea nei pazienti con talassemia e osteoporosi (Chatterjee e coll, 2000; Borgna-Pignatti, 2006; Chan e coll, 2002; Morabito e coll, 2004; Voskaridou e coll, 2003) ma la patogenesi rimane ancora oggetto di studio. Le cause di SOO nelle sindromi talassemiche sono multifattoriali (Chatterjee e coll, 2000), e comprendono espansione midollare secondaria ad eritropoiesi inefficace (Borgna-Pignatti, 2006), anemia, emosiderosi trasfusioneale (Borgna-Pignatti, 2006), uso di desferrioxamina (Voskaridou e coll, 2003) o di ferrochelanti orali (Chan e coll, 2002), endocrinopatie multiple come ipogonadismo ipogonadotropico o ipogonadismo primario (Chatterjee e coll, 2000), riduzione di Somatomedina C (IGF1) (Lasco e coll, 2002), ridotti livelli di vitamina D dovuti ad alterazione dell'asse PTH-vitamina D (Borgna-Pignatti, 2006). Fattori genetici, per esempio, il polimorfismo del gene VDR e del gene

COL1A1 sembra che abbiano un ruolo importante nello sviluppo di una massa ossea ridotta (Borgna-Pignatti, 2006; Morabito e coll, 2004; Voskaridou e coll, 2003; Lasco e coll, 2001). La ridotta funzione degli osteoblasti con osteocalcina ridotta (Morabito e coll, 2004) è accompagnata da aumento dell'attività degli osteoclasti attraverso il sistema RANK/RANKL/osteoprotegerina che rappresenta il mediatore finale dominante (Voskaridou e coll, 2003).

Indagini diagnostiche (Figura 1 and Figura 2)

La manifestazione più comune è il dolore osseo e al rachide con o senza storia anamnestica di fratture. I pazienti possono anche essere asintomatici nel 20% dei casi.

(A) DEXA Scan

La diagnosi è confermata dalla densità minerale ossea (DMO) secondo i criteri OMS (Figura 1). Sebbene la densità minerale ossea sia il miglior metodo non invasivo disponibile per la valutazione della struttura dell'osso nella pratica clinica, molte altre caratteristiche della struttura ossea possono essere valutate (Mahachoklertwattana, 2006). Tra queste vi sono la macro architettura ossea (forma e aspetto geometrico), la micro architettura ossea (trabecolare e corticolare), la matrice e la composizione minerale, il grado di mineralizzazione, la presenza di micro alterazioni, il turnover osseo. Tutti questi aspetti che caratterizzano le proprietà strutturali e materiali dell'osso, sono complessi da valutare nella pratica clinica di routine (Sambrook e coll, 2006).

Figura 1

Criteria per la diagnosi di SOO dall'Organizzazione Mondiale Sanità (OMS)

Osteoporosi

- DMO >2,5 DS al disotto della media normale dei giovani adulti (T score) o
- Deviazione standard in relazione all'età dei pazienti (Z score)

Osteopenia

- DMO >1,5–2,5 DS al di sotto della media normale dei giovani adulti (T score)

Figura 2

Diagnostiche Indagini

- Profilo sierico dell'osseo Ca, PO₄, 25 (OH) Vitamina D, PTH, calciuria 24/h.
- Assetto endocrino FSH, LH, E2/T, FT
- Funzionalità epatica
- Rx colonna vertebrale
- DEXA – colonna vertebrale-anca, radio, ulna – annualmente
- Marcatori di accumulo di ferro

(B) Valutazione biochimica

Tutti i pazienti devono effettuare un controllo endocrinologico e osseo tra cui il dosaggio della 25(OH) vitamina D3, PTH, calcio, fosfato, test di funzionalità epatica, (fosfatasi alcalina, ALT, bilirubina, albumina) FSH, LH, testosterone ed estradiolo (Chatterjee e coll, 2001; Chatterjee e coll, 2000).

(C) Indagini radiologiche

L'approfondimento con Rx della colonna vertebrale in AP e laterale è importante per escludere fratture o microfratture anche in pazienti asintomatici.

(D) RMI

La RMI della colonna vertebrale, se disponibile, deve essere effettuata per identificare la presenza di ematopoiesi extramidollare specialmente nei pazienti con TI e anche per verificare la presenza di alterazioni degenerative, displasie scheletriche ed ernia del disco.

(E) Determinazione del sovraccarico di ferro e terapia ferrochelante

(Vedi Capitolo 3: Sovraccarico di Ferro.)

Trattamento

I principi di trattamento delle SOO sono gli stessi utilizzati nei soggetti con osteoporosi indotta da altre condizioni (Sambrook e coll, 2006). L'obiettivo è quello di migliorare lo score della DMO e di prevenire / ridurre il rischio futuro di fratture e di alleviare il dolore nei pazienti con talassemia. Le linee guida generali comprendono la prescrizione di farmaci, lo stile di vita, l'esercizio fisico e la dieta.

(A) Opzioni terapeutiche (Figura 3)

Esistono controversie sulle migliori opzioni terapeutiche per l'osteopenia-osteoporosi. È probabile che diversi fattori contribuiscano al determinismo di SOO nella talassemia intermedia (TI), mentre raffrontati con quelli della talassemia major (TM) hanno una diversa portata poiché l'espansione intramidollare è più prevalente nella TI e l'ipogonadismo è meno importante rispetto alla TM. La scelta del trattamento dipende dall'età del paziente, dal tipo di talassemia compresa la terapia trasfusionale, dai sintomi e dalla gravità delle manifestazioni cliniche, dalla storia pregressa del tipo e del numero di fratture, dal precedente trattamento, dalla presenza di fattori di rischio di nefrocalcinosi, associati a ipogonadismo, iperparatiroidismo. La terapia ideale deve essere sicura ed efficace, capace di correggere il difetto specifico dell'alterazione ossea, di rafforzare le ossa e di essere efficace sui sintomi.

(1) Terapia ormonale sostitutiva con ormoni steroidei

Nei pazienti con TM sintomatici o asintomatici con SOO accertata (scansione DEXA) ed ipogonadismo, è opportuno correggere dapprima l'ipogonadismo con la terapia ormonale sostitutiva con steroidi sessuali per almeno due anni

(Chatterjee e coll, 2001; Chatterjee e coll, 2000; Lasco e coll, 2001; Carmina e coll, 2004).

(2) Calciomimetici

È opportuna la somministrazione di vitamina D, in caso di carenza, (1000–1500 UI/die per os) e la supplementazione di Calcio (500 mg–1 gr per os/die) (Sambrook e coll, 2006).

(3) Agenti antirassorbimento

I bifosfonati rappresentano l'avanzamento più importante nel trattamento dell'osteoporosi negli ultimi dieci anni nei pazienti non affetti da talassemia (Sambrook e coll, 2006), con risultati di studi clinici che mostrano riduzioni nel rischio di fratture vertebrali (40–50%) e di fratture non vertebrali (20–40%), tra cui le fratture dell'anca. I bifosfonati, potenti inibitori della funzione degli osteoclasti, possono essere utilizzati come terapia di seconda linea nei pazienti con TM (non-responder o scarsamente responder) e in quelli senza ipogonadismo (TI) con risultati soddisfacenti.

Via di somministrazione e dosaggio: Il pamidronato viene somministrato alla dose di 1–2 mg/kg di peso corporeo una volta al mese per infusione e.v. per 3–5 anni (Chatterjee e coll, 2001), l'alendronato 70 mg per via orale a settimana (Borgna-Pignatti, 2006) mentre l'acido zolandrónico due-tre volte l'anno (Mahachoklertwattana, 2006). La somministrazione giornaliera di alendronato e risedronato ha ridotto il rischio di fratture asintomatiche (morfometriche) singole e multiple della colonna vertebrale, e di fratture sintomatiche della colonna vertebrale nelle donne con T score <2,5 alla DMO e

una o più fratture prevalentemente a livello vertebrale (Borgna-Pignatti 2006). Nonostante la loro notevole efficacia anti-frattura, vi sono diversi problemi sull'uso dei bifosfonati tra cui il rischio di osteosclerosi della mandibola nei soggetti che utilizzano questi farmaci da lungo tempo (Borgna-Pignatti 2006).

(4) Terapia combinata

La combinazione di pamidronato con terapia ormonale sostitutiva nella TM è stata utilizzata con risultati soddisfacenti (Chatterjee e coll, 2001).

(B) Monitoraggio del trattamento

Il trattamento deve essere monitorato con i parametri biochimici (ossei e profilo degli ormoni sessuali) e scansione DEXA annuale della colonna vertebrale e del collo femorale per determinare il T score. Un aumento di

1–2% l'anno è previsto a livello del collo femorale con o senza variazioni del T score a livello femorale (Mahaklertwattana e coll, 2003). Dopo 3 anni di terapia con pamidronato, alla DMO si osserva effetto plateau. Il trattamento a lungo termine per più di 5 anni non è raccomandato poiché potrebbe provocare osteosclerosi, specialmente a livello della mandibola (Borgna-Pignatti, 2006).

La correzione biochimica dell'ipogonadismo deve essere confermata dai livelli degli ormoni sessuali. Occorre essere cauti nella prescrizione di vitamina D e bifosfonati nei soggetti a rischio di nefrocalcosi (Borgna-Pignatti 2006). I pazienti in trattamento con L-tiroxina e corticosteroidi devono essere controllati attentamente poiché il trattamento eccessivo può aggravare l'osteoporosi.

Figura 3

Raccomandazioni

- Dieta ed esercizio fisico
- Supplemento di vitamina D e calcio
- Terapia ormonale sostitutiva (HRT) se ipogonadismo ipogonadotropo
- Agenti anti-riassorbimento osseo – Bifosfonati
- Terapia combinata – Bifosfonati + HRT

Il Trattamento delle Complicanze Cardiache nella Talassemia Major

7

La qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti con talassemia trasfusione-dipendenti sono progressivamente migliorate nel corso degli ultimi anni con un incremento delle aspettative di vita fino alla terza decade ed oltre (Olivieri 1995; Zurlo 1989). Tuttavia le complicanze cardiache e la morte prematura per cardiopatia rappresentano ancora un problema importante.

Infatti, le complicanze cardiache ferro-correlate rappresentano la principale causa di morte e una delle maggiori cause di morbidità.

In assenza di un'efficace terapia chelante, molti pazienti presentano un danno cardiaco considerevole dovuto a siderosi che si manifesta con insufficienza cardiaca, aritmie, morte improvvisa o scompenso cardiaco congestizio progressivo (Brittenham 1994).

Anche dopo deposizione significativa di ferro nel muscolo cardiaco con sintomi di malattia cardiaca, la ferrochelazione intensiva può riportare la funzione del miocardio alla normalità.

La necessità di proteggere il cuore dagli effetti dell'accumulo di ferro sottolinea l'importanza della precoce identificazione e della prevenzione; una volta che si manifesta una malattia cardiaca conclamata, la sopravvivenza si riduce al di sotto del 50%.

Regolari controlli della funzionalità cardiaca permettono di evidenziare precocemente un danno iniziale

in modo da intervenire prontamente.

È necessaria una determinazione quantitativa del grado di sovraccarico di ferro a livello del miocardio per identificare i pazienti a rischio di sviluppare complicanze cardiache compresi quelli dove il rischio può essere minimo. Per stabilire il protocollo terapeutico migliore è auspicabile la collaborazione tra il medico curante e i cardiologi con esperienza sulle cardiomiopatie.

Manifestazioni cliniche

I pazienti con sovraccarico di ferro marcato a livello cardiaco possono essere asintomatici. Una volta che si verifica il danno miocardico, i sintomi specifici sono correlati al grado di insufficienza ventricolare. Segni precoci lievi possono essere scambiati con quelli della malattia di base.

Per esempio, la dispnea durante l'esercizio fisico può essere attribuita all'anemia. Negli stadi più avanzati di malattia cardiaca, le manifestazioni cliniche sono equivalenti a quelle osservate in qualsiasi malattia grave del muscolo cardiaco e comprendono dispnea, edema periferico, congestione epatica e notevole limitazione agli sforzi. I segni e i sintomi della compromissione cardiaca destra possono essere predominanti, ma normalmente vi è il coinvolgimento bi-ventricolare. Lo sviluppo dei segni della classica malattia cardiaca implica la malattia

avanzata con una scarsa prognosi, fino a quando la situazione acuta non sia adeguatamente trattata. Come menzionato prima, la caratteristica importante che contraddistingue le alterazioni cardiache da accumulo di ferro diagnosticate precocemente, è la possibilità di recupero completo della funzionalità cardiaca con una chelazione appropriata. Questa circostanza non è molto conosciuta dai medici e dai cardiologi che non si occupano abitualmente dei pazienti con talassemia. È necessario trattare anche il deficit circolatorio funzionale per diverse settimane per ottenere una ripresa completa.

Sintomi come palpitazioni sono comuni in pazienti con talassemia e rappresentano una causa frequente di ansia – sia per i pazienti che per i medici. In breve, le implicazioni prognostiche delle aritmie sono correlate al grado di sovraccarico di ferro e ad ogni disfunzione miocardica associata. In un paziente senza consistente sovraccarico di ferro, il riscontro di aritmia come la fibrillazione atriale (FA) merita una valutazione semplice ed eventualmente un trattamento farmacologico, ma non implica necessariamente una conseguenza avversa. La stessa aritmia in un soggetto con sovraccarico di ferro marcato, specialmente se vi è disfunzione cardiaca, può rappresentare il segno di uno scompenso grave che richiede riconoscimento immediato e ospedalizzazione.

Le palpitazioni devono essere diagnosticate e trattate nel contesto dell'alterazione cardiaca. L'attività ectopica, di solito sopraventricolare, ma occasionalmente ventricolare, può determinare sintomi che richiedono un trattamento farmacologico profilattico (spesso con beta-bloccanti), considerando che questi eventi transitori

possono scatenare aritmie più consistenti, specialmente FA. Le aritmie che determinano sintomi di compromissione emodinamica (vertigini, sincope, o presincope) hanno un rischio clinico significativo e sono associate a siderosi marcata del miocardio. Il trattamento consiste principalmente nella riduzione del sovraccarico di ferro con una strategia secondaria di cura sintomatica dell'aritmia riscontrata.

Il dolore toracico non è frequente nella talassemia, ma può essere associato a malattie intercorrenti come pericardite o miocardite. La frequenza di queste complicanze sembra diversa nei vari paesi, rara nel Regno Unito ma più frequente altrove.

I pazienti di solito presentano dolore epigastrico dovuto a congestione epatica, ridotta resistenza agli sforzi, dispnea e tosse.

Valutazione cardiologica

Un'accurata anamnesi e l'esame fisico del paziente sono necessari per una valutazione cardiologica, che deve includere: ECG a 12 derivazioni ed ecocardiogramma completo effettuati in accordo con le linee guida pubblicate. Dove disponibile, la risonanza magnetica cardiaca per immagini (RMC), utilizzata per valutare quantitativamente il sovraccarico di ferro cardiaco, è diventata un presidio importante nella stima del rischio clinico per lo sviluppo di complicanze cardiache nella talassemia. Possono essere necessari esami aggiuntivi per una valutazione dettagliata di problemi clinici individuali, come la valutazione dell'aritmia cardiaca mediante ECG dinamico di 24 ore (Holter) o l'assetto funzionale con le prove da sforzo.

Elettrocardiogramma: l'ECG è spesso patologico, ma tipicamente le alterazioni non

sono specifiche. Queste comprendono comunemente disturbi della ripolarizzazione delle onde T e del tratto ST nelle derivazioni anteriori e talvolta aumento dei voltaggi del ventricolo destro. Raramente sono coinvolte le onde P che mettono in evidenza una dilatazione bi-atriale. Possono essere evidenziati disturbi della conduzione sotto forma di blocchi di branca, ma disturbi più gravi della conduzione sono rari. Se nel corso del follow-up si evidenziano nuove alterazioni elettrocardiografiche, sono necessarie indagini più approfondite per riconoscerne la causa.

Monitoraggio ambulatoriale dell'ECC: Il metodo standard per lo studio delle aritmie cardiache è la registrazione di 24 ore o più attraverso l'ECC tipo Holter. Vi sono diversi tipi di registrazioni in grado di evidenziare un'aritmia cardiaca intermittente.

Prova da sforzo: effettuata su tappeto ruotante o con test cicloergometro viene utilizzata per identificare i pazienti a rischio di aritmia cardiaca o di disfunzioni ventricolari. I test ergodinamici sono anche utili per valutare l'efficacia del trattamento della malattia cardiaca.

Il test ergospirometrico è un test dinamico con valutazione degli scambi gassosi, che permette di verificare: il picco VO₂ (massima utilizzazione dell'O₂ alla massima intensità dello sforzo) e VO₂AT (AT – soglia di anaerobiosi), che sono parametri strettamente correlati allo stato funzionale e alla prognosi dei pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro.

Ecocardiografia: è ampiamente disponibile, relativamente poco costosa e semplice da eseguire. Attraverso l'ecocardiografia si ottengono numerosi parametri ma anche le

più semplici misurazioni delle dimensioni delle camere cardiache possono fornire una valutazione immediata sulla condizione del cuore e sul miglioramento clinico quando l'indagine viene ripetuta periodicamente da uno specialista esperto che segue un protocollo standardizzato. Una quantità minima di dati rilevati dovrebbe includere le dimensioni del cuore destro e sinistro e la funzionalità biventricolare (accorciamento della frazione ventricolare sinistra e della frazione di eiezione), i rilievi sulle pressioni intracardiache e sulla pressione dell'arteria polmonare sistolica e media, e l'analisi Doppler dei flussi intracardiaci. Il follow-up longitudinale dovrebbe essere effettuato nello stesso giorno programmato per la trasfusione, per ridurre la variabilità dei parametri clinici.

L'esame ecocardiografico sulla risposta ventricolare all'esercizio fisico può essere altresì utile, per individuare quei soggetti con alterazioni subcliniche in cui la frazione di eiezione non aumenta, o addirittura si riduce in risposta all'esercizio fisico o alla stimolazione con dobutamina e.v.

Studi con radioisotopi: l'uso di MUGA (Multiple Uptake Gated Acquisition) per determinare la frazione di eiezione globale del ventricolo sinistro è una tecnica ben collaudata nella disfunzione ventricolare. Il metodo ha qualche limite (sia per l'uso di isotopi radioattivi che per il costo elevato). Con questo studio è possibile monitorare la frazione di eiezione a riposo e la risposta ad uno stress riproducibile per stabilire se la frazione di eiezione può aumentare rispetto ai livelli basali.

Risonanza Magnetica Cardiaca per Immagini (RMC)

La Risonanza Magnetica Cardiaca offre una combinazione di informazioni morfologiche e funzionali del cuore come pure – in maniera unica – la stima quantitativa del sovraccarico di ferro tissutale.

Pertanto la RMC sta diventando rapidamente il presidio di elezione dell'assetto clinico dei pazienti con talassemia ed il suo uso è limitato dalla difficoltà di accesso di scanner appropriati in alcune parti del mondo. I tempi per la scansione si sono progressivamente ridotti con i moderni protocolli e solo un esiguo numero di pazienti non tollera questa procedura a causa di claustrofobia.

Protocolli per la gestione cardiologica

La frequenza degli esami cardiologici sopra descritti dipende dall'età del paziente e dalla valutazione clinica sul rischio di sovraccarico di ferro a livello del miocardio o del ferro totale corporeo.

- Pazienti ben chelati: prima valutazione alla pubertà, con controlli ripetuti annualmente. Non è stata ancora determinata l'epoca della prima RMC, ma probabilmente conviene aspettare fino a quando non vi sia un rischio effettivo maggiore, per esempio tra la tarda adolescenza e i 20 anni.
- Pazienti asintomatici con qualche segno di scompenso cardiaco: ogni 3–6 mesi. La RMC metterà in evidenza un sovraccarico di ferro specifico al miocardio che può essere poi rivalutato nelle successive indagini a 6–12 mesi per assicurare strategie di trattamento adeguate per ridurre il contenuto di ferro cardiaco

(aumento dei parametri di RMC T2* intorno a 20 ms).

- Pazienti con sintomi di scompenso cardiaco: controlli settimanali da 1 a 4 mesi in rapporto alla condizione clinica. Una RMC immediata sarà di aiuto per stabilire il trattamento ottimale mentre le scansioni successive forniranno un'indicazione sulla risposta al trattamento.

Strategia terapeutica globale

La strategia terapeutica per ridurre il rischio di complicanze cardiache nei pazienti con talassemia comprende un insieme di misure generali e di provvedimenti strettamente cardiologici. Tali misure comprendono:

- Mantenimento del livello di Hb pre-trasfusionale rigorosamente tra 9–10,5 g/dl nei pazienti senza malattia cardiaca, e 10–11 g/dl nei pazienti con cardiopatia;
- Regolare terapia ferrochelante e, per i pazienti con accumulo di ferro consistente o con malattia cardiaca, infusioni continue di desferrioxamina (s.c. o e.v.); considerare i regimi di ferrochelazione combinata attraverso l'uso di chelanti per via parenterale e orale (deferiprone) simultaneamente.
- Controllo e adeguato trattamento di altre cause di cardiomiopatia quali ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, disfunzione renale, concomitanti alterazioni valvolari o malattia cardiaca, e deficit di vitamina C. Evitare stili di vita non salutari, come il fumo, la vita sedentaria e il consumo eccessivo di alcool.

Il controllo della funzione cardiaca rappresenta un indice fondamentale per l'aspettativa di vita globale del singolo individuo. La funzionalità alterata del miocardio può richiedere un trattamento cardiologico specifico. Essa rappresenta anche uno stimolo per i pazienti per aderire maggiormente al trattamento chelante o per iniziare un programma di chelazione più intensivo per prevenire l'inesorabile progressione verso lo scompenso cardiaco grave.

Trattamento cardiologico specifico
La terapia fondamentale della malattia cardiaca deve essere la chelazione intensiva per neutralizzare rapidamente la ferrotossicità e per rimuovere progressivamente i depositi di ferro eccessivi (Davis e Porter 2000).

(Vedi Capitolo 3: Sovraccarico di Ferro per i programmi di chelazione nei pazienti con cardiopatia).

Negli ultimi anni, vi è stata la tendenza a trattare i pazienti con talassemia con disfunzione ventricolare moderata con farmaci che migliorano la funzionalità del miocardio in cardiomiopatie di altra natura. Il trattamento della disfunzione del miocardio prevede l'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori). In studi controllati, questi agenti hanno dimostrato di ridurre la mortalità nei pazienti senza talassemia con cardiomiopatia conclamata e di ridurre l'incidenza di comparsa dello scompenso cardiaco nelle disfunzioni ventricolari sinistre asintomatiche.

Questi risultati sono molto promettenti e, sebbene l'uso di questi farmaci nello

scompenso cardiaco nella talassemia rappresenti un'ipotesi, essi sono largamente utilizzati nella pratica clinica. Si raccomandano le precauzioni usuali, cioè di iniziare il trattamento nei pazienti ben idratati, ed a basse dosi. La dose deve essere aumentata fino al massimo della tolleranza, rappresentata, nei pazienti con talassemia, dall'ipotensione. Alcuni pazienti non riescono ad assumere gli ACE inibitori per la comparsa di tosse cronica. In questi soggetti può essere anche considerato il trattamento con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II, come i sartani. Anche se al momento non vi sono dati disponibili per supportare concretamente l'uso di questi farmaci nell'insufficienza cardiaca, il profilo emodinamico è simile a quello degli ACE inibitori.

Digossina: non deve essere utilizzata nei primi stadi della cardiomiopatia, ma può avere un ruolo come agente inotropo nei soggetti con dilatazione cardiaca con bassa pressione sanguigna. La digossina ha un ruolo specifico nel mantenimento di una frequenza cardiaca soddisfacente nei pazienti con fibrillazione atriale stabile.

Diuretici: sono farmaci che meglio di altri determinano un miglioramento della sintomatologia nei pazienti con congestione polmonare o segni di scompenso cardiaco destro. I diuretici dell'ansa come la Furosemide e la Bumetanide riducono il volume circolatorio, diminuendo notevolmente il precarico. Per questo motivo questi diuretici devono essere usati con molta cautela nei pazienti con talassemia. In questi la tendenza ad avere una cardiopatia restrittiva con insufficienza diastolica significa che la riduzione del precarico, dovuta ai diuretici dell'ansa, può portare ad un'improvvisa caduta della gittata cardiaca.

Questi effetti possono far precipitare uno scompenso pre-renale. Pertanto, diuretici dell'ansa devono essere usati con molta cautela e principalmente negli stadi avanzati della malattia.

Recenti studi supportano l'uso dello spironolattone come trattamento aggiuntivo nei pazienti non talassemici con scompenso cardiaco. Questo farmaco e quelli correlati riducono la deplezione del potassio indotta dai diuretici dell'ansa e contrastano l'iperaldosteronismo. I farmaci risparmiatori di potassio possono essere usati insieme agli ACE inibitori, ma richiedono un attento monitoraggio degli elettroliti.

Nel trattamento ospedaliero dello scompenso cardiaco congestizio grave è indicato l'uso dei diuretici dell'ansa in infusione venosa continua. Questo permette un accurato controllo della dose del diuretico, ora per ora, in rapporto alla quantità di urine emesse, evitando così il pericolo di diuresi massiva, deplezione del volume circolatorio, caduta della gittata cardiaca e quindi peggioramento della funzione renale. Nei casi gravi può essere indicato l'uso di farmaci inotropi. Nel trattare questi pazienti può essere utile determinare i marcatori biochimici del danno cardiaco (BNP o BNP pro-N-terminale). I valori sono elevati nella malattia cardiaca scompensata e si riducono dopo la risposta al trattamento. Questi dati permettono di rinviare la dimissione dall'ospedale nei casi di malattia cardiaca scompensata fino a quando i valori di BNP non si riportino alla normalità.

Antiaritmici: In molte circostanze l'uso di farmaci per il trattamento delle aritmie relativamente benigne ma sintomatiche, può determinare una maggiore morbilità e mortalità rispetto ai soggetti non trattati. La decisione di trattare le aritmie nei pazienti

con talassemia deve essere attentamente valutata, considerando che la tossicità da ferro è la causa principale di questa complicanza. È stato dimostrato che la chelazione intensiva riduce le aritmie. Nella maggior parte dei casi le aritmie sono sopraventricolari, ma può verificarsi tachicardia ventricolare in soggetti gravemente malati. L'aritmia può associarsi a peggioramento della funzione ventricolare e può risolversi se quest'ultima migliora. L'aritmia richiede un trattamento molto accurato. Per la maggior parte delle aritmie sopraventricolari in genere è sufficiente rassicurare il paziente, mentre le aritmie ventricolari richiedono un trattamento tempestivo per ridurre il sovraccarico di ferro nel miocardio attraverso l'intensificazione della chelazione.

Beta-bloccanti: possono essere usati anche per il controllo di molte aritmie e sono indicati nei pazienti con malattia cardiaca stabilizzata, poiché migliorano la prognosi a medio e a lungo termine. Il dosaggio deve essere molto basso all'inizio con un aumento graduale nell'arco di giorni e settimane. Nella malattia cardiaca, il Carvedilolo e il Bisoprololo hanno una specifica funzione, mentre il Sotalolo è efficace nel trattamento profilattico di FA.

Amiodarone: ha un largo spettro di efficacia contro le aritmie sopraventricolari e ventricolari ed è efficace sulla sopravvivenza nei pazienti non affetti da talassemia con aritmie ventricolari pericolose per la vita. Ha però un potenziale notevole di effetti collaterali. Tra gli effetti avversi le alterazioni della funzione tiroidea sono particolarmente rilevanti nei pazienti con talassemia.

Il ruolo di altri farmaci come i calcio-antagonisti e gli antiaritmici di prima classe

deve essere ancora precisato. Generalmente questi farmaci vanno evitati per la loro tendenza a produrre un effetto inotropo negativo. Il loro uso non si è diffuso, poiché le aritmie tendono ad essere associate alle forme più gravi di scompenso cardiaco. In attesa di ulteriori studi l'uso di questi farmaci non è ad oggi raccomandato nei pazienti con talassemia.

Nei pazienti che non rispondono alla terapia chelante e farmacologica deve essere considerata la cardioversione. Nella malattia cardiaca acuta è opportuno effettuare precocemente la cardioversione dalla FA al ritmo normale, poiché ripristinando la conduzione cardiaca sincronizzata migliora la malattia cardiaca.

Anticoagulanti: tutti i pazienti portatori di catatere venoso centrale necessitano di terapia anticoagulante con warfarina o altri derivati specifici come Coumadin, per prevenire la complicanza potenzialmente fatale della formazione di un trombo intra atriale con embolizzazione e sviluppo di ipertensione polmonare. I pazienti con FA dovrebbero effettuare terapia anticoagulante, anche solo come misura preventiva temporanea prima della cardioversione.

Trapianto cardiaco

Un esiguo numero di pazienti è stato sottoposto a trapianto di cuore per malattia cardiaca grave e irreversibile e questo intervento è stato associato anche con il trapianto di fegato (Olivieri 1994). Il risultato del trapianto nei pazienti con talassemia deve essere attentamente studiato per valutarne l'efficacia. Il risultato del trapianto di cuore può essere limitato dalla presenza di danni da siderosi a carico di altri organi. Se l'intervento chirurgico ha successo è necessaria una terapia chelante intensiva per rimuovere il

ferro dagli altri organi e prevenire l'accumulo nel cuore trapiantato.

Riassunto

- A) Per pazienti asintomatici con normali condizioni cardiache e senza segni di siderosi del miocardio documentati con la RMC (o, dove non è disponibile RMC, pazienti con riscontro di buona ferrochelazione e assenza di complicanze ferro-indotte):
- incoraggiare la prosecuzione della ferrochelazione
 - incoraggiare il mantenimento di uno stile di vita salubre.
- B) B) Per pazienti con aumentato accumulo di ferro cardiaco (documentati con la RMC) ma con funzione cardiaca normale (o, se non vi è disponibilità della RMC, quelli con complicanze ferro-indotte e/o con dati anamnestici di scarsa chelazione):
- Intensificare la ferrochelazione: desferrioxamina s.c. o i.v. (24 ore x 7 gg/settimana)
 - Considerare il trattamento combinato con deferiprone orale e desferrioxamina s.c. come per il gruppo A.
- C) Per pazienti con scompenso cardiaco, con o senza sintomi:
- Intensificare la ferrochelazione: desferrioxamina i.v. (24 ore x 7 gg/settimana);
 - Considerare il trattamento combinato con deferiprone orale e desferrioxamina s.c.
 - Effettuare lentamente la trasfusione e somministrare diuretici e farmaci specifici cardiologici:
 - ACE inibitori, o ARII bloccanti se ACE non sono tollerati
 - Beta-bloccanti: introdurre con cautela

se la malattia cardiaca si è stabilizzata; farmaci di prima linea bisoprololo o carvedilolo

- Diuretici, per la riduzione sintomatica del sovraccarico di liquidi; usare con cautela controllando la funzione renale
- Somministrare spironolattone se indicato
- Digitale, in presenza di FA
- Wafarin: se catetere venoso centrale in situ o FA.

Conclusioni

Le prospettive di vita per pazienti con talassemia sono migliorate attraverso le nuove conoscenze della malattia e i nuovi regimi di trattamento individualizzati. È necessaria una stretta cooperazione tra i medici delle diverse discipline. Il trattamento fondamentale è la ferrochelazione adeguata e regolare incoraggiando i pazienti a aderire al trattamento che, attraverso la valutazione più precisa dei depositi di ferro, può essere mirato.

Prevalenza, fisiopatologia, diagnosi e trattamento della ipertensione polmonare nella β -talassemia

La compromissione cardiaca è la principale causa di morte sia nella talassemia major (TM) che nella talassemia intermedia (TI). In questo contesto l'ipertensione polmonare (IP) rappresenta una delle complicanze cardiopolmonari della malattia.

L'ipertensione polmonare è stata inizialmente documentata in un piccolo gruppo di 7 pazienti con TI. In uno studio successivo su 110 pazienti della stessa età IP è stata trovata in circa il 60% dei casi seguita da alterazione a carico della sezione destra del cuore nel 5% dei pazienti. Occorre notare che tutti i pazienti avevano una funzione sistolica ventricolare sinistra preservata con pressione capillare polmonare normale. La IP viene generalmente considerata la principale causa di compromissione cardiaca nei pazienti con TI.

Per quanto riguarda lo sviluppo della IP nella TM, un recente studio (Aessopos, Kefarmakis, 2007) ha considerato la malattia cardiaca tra 2 grandi gruppi di pazienti con TM (n=131) e TI (n=74) della stessa età. I pazienti con TM erano stati trattati in maniera uniforme con terapia trasfusione regolare e ferrochelazione mentre i pazienti con TI non avevano ricevuto

alcun trattamento. Secondo questo studio soltanto nei pazienti con TI è stata osservata una prevalenza del 23% di IP di grado da moderato a grave. Al contrario, la disfunzione sistolica ventricolare sinistra era presente con una prevalenza dell'8% solo nei pazienti con TM. La malattia cardiaca è stata documentata nel 3% dei pazienti con TI e nel 4% in quelli con TM.

L'ipertensione polmonare nella β -talassemia è causata da un insieme di meccanismi complessi che determinano sia l'aumento della gittata cardiaca e che delle resistenze vascolari polmonari. L'ipossia tissutale e l'emolisi cronica potrebbero avere un ruolo patogenetico centrale, potenziato da fattori individuali come lo stato anemico prolungato, l'incremento della percentuale di emoglobina F, le alterazioni epatiche, la presenza di uno stato di ipercoagulabilità, i difetti del tessuto elastico correlato alla talassemia e la coesistenza di disfunzione endoteliale.

La diagnosi di IP nei pazienti con talassemia può essere posta in maniera semplice e non invasiva attraverso l'ecocardiogramma color Doppler trans-toracico. Si è visto che in presenza di rigurgito tricuspide un gradiente pressorio della valvola tricuspide in sistole maggiore di 30 mmHg è indicativo di IP. Ogni paziente con talassemia dovrebbe effettuare un controllo periodico con esame clinico del sistema cardiovascolare, ECG, Rx torace, ecocardiogramma, annualmente o ad intervalli più brevi, se necessario. In questo contesto è indicata una stretta collaborazione tra i medici curanti, gli ematologi e i cardiologi. Sebbene entrambi le forme della malattia abbiano un'origine molecolare comune, la diversa gravità del difetto genetico e del fenotipo clinico comporta un approccio terapeutico differente. Il trattamento regolare standard nei pazienti

con TM sopprime l'ipossia cronica e quindi previene lo sviluppo di IP. D'altro canto, l'assenza di un trattamento sistematico nella TI porta a una serie di reazioni che compensano l'anemia cronica, ma al tempo stesso favoriscono lo sviluppo di IP. L'esperienza documentata suggerisce che in un numero notevole di pazienti con TI, se non nella maggior parte di essi, dovrebbe essere valutata la possibilità di iniziare la terapia trasfusionale regolare e la ferrochelazione. In questo caso devono essere determinati due punti cruciali come i criteri di selezione del paziente e quando iniziare il trattamento. Fino a quando non sono disponibili ulteriori indicazioni, il giudizio deve basarsi sulla valutazione clinica e sui dati di laboratorio individuali del paziente. Il trattamento, una volta iniziato, dovrebbe definitivamente mirare alla prevenzione e non rappresentare soltanto un palliativo per le complicanze indotte dall'anemia.



In condizioni normali circa un terzo dei depositi di ferro (ferritina ed emosiderina) nell'organismo si trova nel fegato. Approssimativamente il 98% del ferro epatico è contenuto negli epatociti, che rappresentano oltre 80% della massa epatica totale; il rimanente 1,2–2% del ferro epatico totale si trova nel reticoloendotelio, nelle cellule endoteliali e dei dotti biliari e nei fibroblasti. Il ferro che entra nelle cellule in quantità superiore a quella richiesta si deposita sotto forma di ferritina ed emosiderina. L'accumulo progressivo di ferro si associa a tossicità cellulare, sebbene i meccanismi fisiopatologici specifici di danno epatocitico e di fibrosi epatica non siano completamente noti. Questi comprendono la perossidazione lipidica delle membrane di organelli, l'aumento della fragilità lisosomiale e la riduzione del metabolismo ossidativo mitocondriale. Il ferro inoltre ha un effetto tossico diretto sulla sintesi e/o degradazione del collagene e sugli enzimi microsomiali.

Il fegato riveste un ruolo centrale nell'omeostasi del ferro. In aggiunta al ferro rilasciato dal catabolismo dei globuli rossi trasfusi, vi è anche una quota di ferro assorbita a livello gastrointestinale. Questo ferro in eccesso inizialmente è localizzato nelle cellule di Kupffer ma, quando con le trasfusioni si determina sovraccarico di ferro cospicuo, il ferro si deposita nelle cellule del parenchima epatico determinando progressivamente fibrosi e cirrosi. Nei pazienti con β -talassemia, in assenza di altri fattori, la concentrazione di ferro epatico necessaria per lo sviluppo di fibrosi è intorno a 16 mg/g di tessuto epatico – peso secco (Angelucci, 2002). Studi clinici hanno evidenziato una relazione tra la concentrazione di ferro epatico e lo sviluppo di epatotossicità ferro-indotta.

La concentrazione di ferro epatico (LIC) rappresenta il principale parametro di riferimento per la misurazione del sovraccarico di ferro corporeo (LIC in mg/g peso secco $\times 10.6 =$ deposito di ferro corporeo totale in mg/kg) (Angelucci, 2000). Le tecniche non invasive utilizzate per valutare il ferro epatico comprendono la tomografia computerizzata, la suscettometria biomagnetica del fegato (SQUID) e la risonanza magnetica per immagini (RMI). I tassi di rilassamento $R2$ ($1/T2$) e $R2^*$ ($1/T2^*$) misurati con RMI rappresentano una tecnica più promettente e precisa per la misurazione dei depositi di ferro. (Wood, 2005).

I depositi di ferro epatico sono strettamente correlati con l'accumulo di ferro trasfusionale e sono stati utilizzati come marcatori dell'efficacia della terapia ferrochelante e della prognosi. Un incremento del ferro epatico è associato a rischio maggiore di sviluppare ridotta tolleranza glucidica, diabete mellito, cardiopatia e morte.

Virus dell'epatite C (HCV)

Questo virus a RNA, precedentemente denominato virus dell'epatite non-A non-B, è stato identificato per la prima volta nel 1989. Sono stati identificati 6 gruppi definiti genotipi 1–6 con sottodivisioni in ciascun gruppo (sottotipo a, b, c, ecc.). Gli anticorpi che si formano dopo l'infezione non sono protettivi, ma piuttosto indicano la presenza

di infezione pregressa o recente. L'infezione attiva è diagnosticata dalla presenza di HCV RNA nel sangue circolante (Sahara, 1996).

Le misure preventive indispensabili per ridurre il rischio di epatite C post-trasfusionale includono un'accurata selezione e lo screening per HCV dei donatori volontari di sangue.

Storia naturale e complicazioni dell'infezione

L'infezione acuta generalmente a decorso benigno, è in più dell'80% dei casi asintomatica. L'epatite fulminante anitterica è molto rara.

L'infezione cronica si sviluppa nel 70–80% dei casi, determinando una malattia epatica cronica. Tuttavia, il decorso clinico è estremamente variabile per cause non del tutto note. I fattori determinanti la gravità e la cronicità della malattia come pure la risposta al trattamento includono l'età al momento dell'infezione, le difese dell'ospite (stato immunitario), la specificità del virus (es. il genotipo) e, soprattutto, le co-morbilità.

La cirrosi si sviluppa in una percentuale variabile di pazienti infettati con HCV, con una incidenza inferiore al 5% nella popolazione sana giovane fino a circa il 25–30% in pazienti che presentano co-morbilità rilevanti. L'età e la co-morbilità sono i fattori più importanti di rischio di cirrosi. La

cirrosi si sviluppa lentamente nella maggior parte dei casi, di solito in 2–3 decenni dall'avvenuta infezione. La sopravvivenza nei pazienti con cirrosi compensata è del 91%, a 5 anni e del 79% a 10 anni. Quando la cirrosi è scompensata la sopravvivenza a 5 anni è ridotta al 50%.

Reversibilità: La reversibilità della fibrosi avanzata fino allo stadio iniziale di cirrosi (Child A-cirrosi compensata o ben compensata*) è stata ben documentata nella talassemia se le cause di danno epatico (sovraccarico di ferro e infezione HCV) sono rimosse (Muretto, 2002).

Lo stadio finale della malattia epatica dovrebbe far prendere in considerazione il trapianto epatico. L'epatite C è la causa più comune al mondo di trapianto epatico. Dopo il trapianto la re-infezione epatica con evidenza di epatite C è >90% dei casi, ma di solito si manifesta in forma clinica lieve. La sopravvivenza a lungo termine dopo il trapianto per epatite C è in media del 65% dopo 5 anni (Gane, 1996).

Il carcinoma epatocellulare (HCC) si sviluppa nell'1–5% degli individui infetti da 20 anni, ed è più probabile che insorga dopo lo sviluppo della cirrosi, con un incremento dell'1–4% ogni anno (Colombo 1991). La prevenzione e la diagnosi precoce dell'HCC sono più efficaci dei tentativi di cura. I pazienti con cirrosi devono effettuare dei controlli regolari ogni sei mesi, con ecografica epatica e alfa fetoproteina per la precoce identificazione del carcinoma epatocellulare.

* La cirrosi epatica è divisa in 3 stadi valutati con lo score Child-Pugh. Lo score 5–6 (Score A) è caratterizzato da: No ascite, Bilirubina <2 mg/dl, Albumina >3,5 g/dl, INR <1.7, no encefalopatia. Pertanto lo stadio A Child-Pugh è definito "cirrosi ben compensata"

Le manifestazioni extra-epatiche dell'infezione da HCV comprendono porfria cutanea tarda, crioglobulinemia mista essenziale, glomerulonefrite, tiroidite autoimmune e vasculite (Sharara, 1996).

Aspetti specifici dell'epatite C nella talassemia major

La gravità dell'epatite C può aumentare per concomitante sovraccarico di ferro, per altre infezioni virali intercorrenti (HBV, HIV) e per possibile infezione con genotipi misti del virus HCV. È stato dimostrato che il ferro e l'infezione HCV sono due fattori indipendenti, ma in grado di potenziare reciprocamente il rischio di evoluzione in fibrosi epatica e cirrosi. (Angelucci, 2002). Pertanto i pazienti con talassemia, specialmente quelli con scarso controllo del sovraccarico di ferro, hanno un rischio maggiore di sviluppare cirrosi.

Diagnosi e monitoraggio

Valutazione degli anticorpi

È il test più valido per lo screening del sangue e degli emoderivati ed è il primo test nei pazienti con innalzamento persistente e inspiegabile delle transaminasi sieriche o in quelli in cui si sospetta una malattia epatica cronica. Il test di conferma è la determinazione di HCV-RNA con la reazione di polimerizzazione a catena (PCR) indagine standard per la conferma della viremia. La ricerca del genotipo e di HCV-RNA quantitativo nel siero è utile solo per determinare il tipo e la durata del trattamento (vedi sotto).

Biopsia epatica nella talassemia major

La biopsia epatica eseguita prima del trattamento da preziose indicazioni per valutare l'estensione del danno epatico, per monitorare la progressione e la risposta al trattamento antivirale e per prevenire le complicanze (Angelucci, 2002).

Trattamento

Rappresenta un settore in rapida evoluzione e le conoscenze sulle migliori possibilità di cura rispecchiano tale situazione. Il trattamento dell'epatite nei pazienti con talassemia dovrebbe essere effettuato in collaborazione con uno specialista in malattie epatiche.

Come per i pazienti senza talassemia, il trattamento nei pazienti con talassemia mira ad eradicare il virus, a migliorare l'istologia epatica ed a ridurre il rischio di cirrosi e di carcinoma epatocellulare.

Selezione dei pazienti per la terapia

I pazienti con infezione acuta da HCV e con HCV-RNA persistentemente positivo nel siero dopo 12 settimane dal contagio o dalla diagnosi dovrebbero essere trattati (Sharara, 2006).

L'inizio del trattamento in corso di epatite cronica C è basato su uno o più dei seguenti parametri:

- Presenza confermata di HCV-RNA
- Livelli di ALT da moderati ad elevati
- Istologia epatica anormale

Gli incoraggianti risultati del trattamento di HCV nei pazienti con talassemia, insieme alla certezza dei rischi di sviluppare una forma più grave di epatite cronica C, suggeriscono che



la sola presenza di HCV-RNA è un'indicazione sufficiente per iniziare il trattamento, se il paziente non presenta controindicazioni o altre co-morbilità di rilievo.

Risposta al trattamento

In rapporto al genotipo e alla carica virale, 40–80% dei pazienti con epatite cronica C, rispondono al trattamento standard con interferone pegilato e ribavirina. La risposta è definita dalla determinazione qualitativa HCV-RNA negativa mediante PCR altamente sensibile, effettuata 24 settimane dopo aver completato la terapia.

Le risposte dei pazienti al trattamento sono definite come segue:

- **Risposta virale precoce** (Early Viral Response EVR): HCV-RNA non dosabile o riduzione della carica virale >2 -log dopo 12 settimane di trattamento
- **Risposta al termine del trattamento** (End Treatment Response ETR): assenza di HCV-RNA alla fine del trattamento
- **Risposta virale duratura** (Sustained Viral Response SVR): assenza di HCV-RNA >6 mesi dopo la fine del trattamento. Equivalente alla eradicazione di HCV.
- **Non-responders** (NR): mancanza di riduzione significativa (definita come riduzione dai valori basali >2 -log) di HCV-RNA dopo 12 settimane di trattamento
- **Ricaduti**: ricomparsa di HCV-RNA dopo una soddisfacente risposta alla fine del trattamento

Monitoraggio della risposta

In rapporto al genotipo virale, l'indicazione attuale è di valutare la risposta biochimica (ALT) e virologica (HCV-RNA) dopo 4–12 settimane di terapia, e di continuare la terapia per altre 12–24 settimane nei pazienti con HCV-RNA non dosabile. Poiché nei

pazienti con talassemia le ALT possono aumentare per altre cause (sovraccarico di ferro, infezioni concomitanti), il monitoraggio della risposta deve basarsi sulla determinazione di HCV-RNA.

Predittività di scarsa risposta

Indici predittivi sfavorevoli in tutti i pazienti con epatite C sono:

- Livelli basali elevati di HCV-RNA e assenza di una rapida riduzione (4–12 settimane) dopo l'inizio della terapia
- Genotipo HCV di tipo 1 o 4
- Presenza di epatite grave, fibrosi a ponte o cirrosi
- Coesistenza di altri virus (HBV, HIV)

Il ruolo del sovraccarico di ferro in questo settore è controverso.

Dal momento che non vi sono fattori di base specificamente predittivi del successo o del fallimento del trattamento, non è indicato escludere la possibilità di terapia sulla base di valutazioni che suggerirebbero una scarsa risposta. Poiché il sovraccarico di ferro riduce la possibilità di successo del trattamento dell'epatite C e, in generale, per le note ragioni cliniche, prima di iniziare la terapia antivirale è indispensabile effettuare una terapia chelante efficace nei pazienti con un scarso controllo del ferro trasfusionale.

Regimi di trattamento

Il trattamento ottimale è rappresentato dall'associazione di Interferone pegilato e ribavirina. Un esempio di algoritmo per il trattamento dell'Epatite C è riportato nella **Figura 1**.

Algoritmo per il Trattamento dell'Epatite C

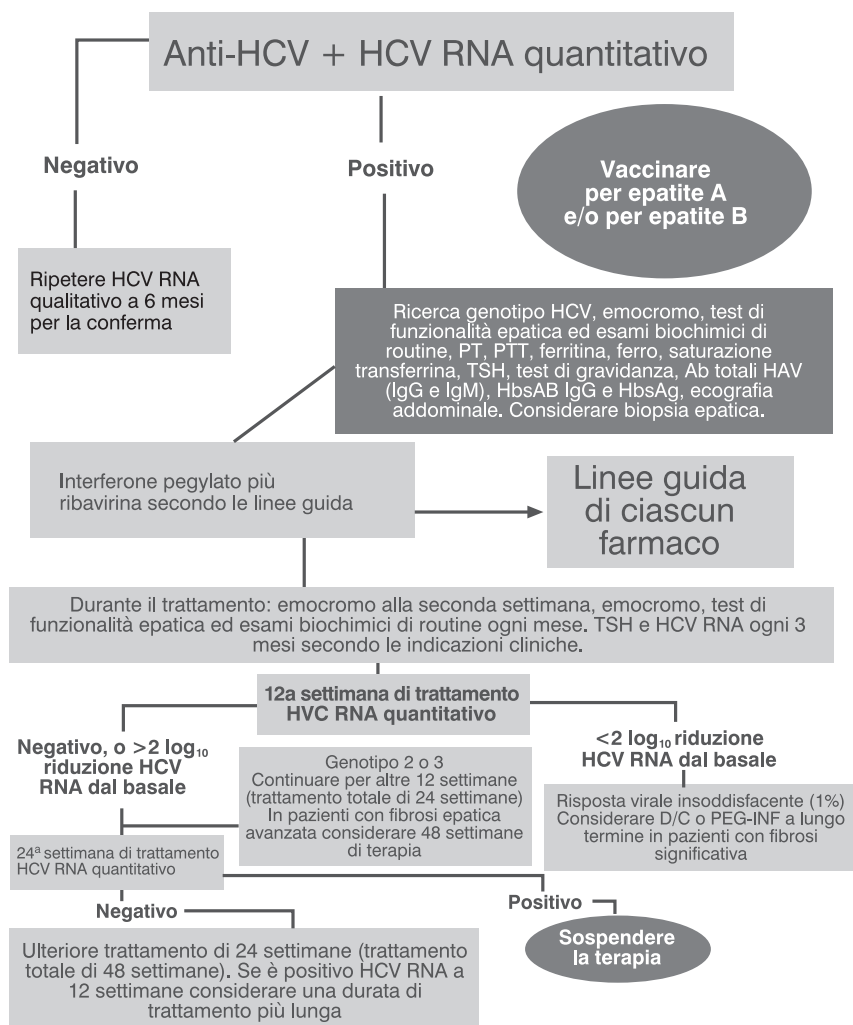


Figure 1

Tipo di interferone: Interferone pegilato α -2 a o α -2 b somministrato una volta a settimana per via sottocutanea.

Durata: da 24 a 48 settimane, in rapporto al genotipo.

Effetti collaterali: Nella maggior parte dei pazienti sono presenti sintomi simil-influenzali, insonnia, modificazioni delle capacità di apprendimento e dell'umore, specialmente nelle prime due settimane dall'inizio del trattamento. Durante la terapia con interferone si riscontra anche neutropenia e piastrinopenia dose-dipendente.

Dovrebbe essere posta una particolare attenzione a queste complicanze nei pazienti con talassemia ed ipersplenismo. Poiché sia il deferiprone che l'interferone possono causare neutropenia, vi sono rischi teorici maggiori con l'uso simultaneo dei due farmaci, e, pertanto, questa associazione dovrebbe essere effettuata con estrema cautela e sotto attento monitoraggio. L'ipotiroidismo è un'importante complicanza del trattamento con interferone.

Alcuni pazienti presentano un'esacerbazione delle reazioni locali nella zona di infusione della desferrioxamina durante il trattamento con interferone. È stata riscontrata insufficienza cardiaca in alcuni pazienti talassemici in trattamento con interferone, e pertanto dovrebbe essere prestata particolare attenzione nel prescriverlo a pazienti con una malattia cardiaca preesistente.

Monitoraggio degli effetti collaterali:

Nei pazienti che ricevono interferone è obbligatorio uno stretto monitoraggio dell'ipotiroidismo. Prima di iniziare il

trattamento è necessaria la valutazione della funzione tiroidea e la ricerca di anticorpi anti-tiroide. È inoltre necessario un controllo regolare dell'emocromo per prevenire l'isorgenza di neutropenia o di trombocitopenia, e l'interruzione della terapia se la conta assoluta dei neutrofili si riduce al di sotto di 1.000/mmc.

Ribavirina: La ribavirina è un analogo nucleosidico (guanosina) ben assorbita per via orale, e somministrata alla dose di 800 – 1200 mg/die. Come monoterapia ha un'attività antivirale limitata nell'epatite C, ma utilizzata in combinazione con interferone, ha mostrato un sostanziale incremento nella percentuale di risposte durature rispetto alla terapia con il solo interferone.

Effetti collaterali: Si ha emolisi nella maggior parte dei pazienti senza talassemia, con un decremento dell'emoglobina rispetto ai valori basali del 10–20%.

Nella talassemia major può verificarsi un'emolisi più marcata, con un incremento della richiesta trasfusionale del 30%, circostanza che richiede un calcolo accurato dell'intervallo trasfusionale e l'intensificazione della terapia chelante (Li, 2002; Inati, 2005).

È importante ricordare che la riduzione della dose di ribavirina determina una risposta antivirale sostanzialmente ridotta e pertanto si raccomanda di adeguare il regime trasfusionale e ferrochelante per compensare l'emolisi indotta dalla ribavirina, piuttosto che ridurre la dose raccomandata del farmaco (Inati, 2005).

Durata del trattamento e monitoraggio della carica virale:

Dipende principalmente dal genotipo HCV. Per il genotipo 1 o 4 il trattamento viene effettuato per 48 settimane in presenza di una risposta virale positiva precoce (EVR) a 12 settimane. In assenza di EVR, il trattamento di solito è sospeso e devono essere considerate ulteriori opzioni terapeutiche.

Questo protocollo è stato utilizzato in pazienti con talassemia dove si è osservata una SVR nel 64% dei pazienti infetti con genotipo 1 e 4 con HCV-RNA non dosabile a 12 settimane di trattamento (Inati, 2005). Per i genotipi 2 e 3 il trattamento è limitato a 24 settimane. Data l'elevata incidenza – fino all'80% – di SVR per i genotipi 2 e 3, la determinazione della carica virale a 12 settimane non è di solito necessaria.

Opzioni di trattamento nei non responders

Non sono state chiaramente definite e sono considerate sperimentali. Nei pazienti con fibrosi avanzata, evidenziata alla biopsia epatica può essere valutata un'ulteriore seconda opzione di trattamento.

Gestione di gruppi particolari di pazienti

La consulenza con un epatologo è necessaria nei seguenti gruppi di pazienti:

- bambini
- pazienti con cirrosi
- pazienti immunocompromessi
- donne gravide
- pazienti con epatite C acuta.

Prevenzione

Fino ad oggi non sono disponibili vaccini o immunoglobuline per prevenire l'epatite C. Per ridurre il rischio di trasmissione non

parenterale della malattia si riportano le seguenti indicazioni:

Il rischio di trasmissione sessuale è generalmente basso. Comunque vi sono pochi dati per raccomandare in questi casi un cambiamento delle normali precauzioni: i partner di pazienti con HCV devono controllare gli anticorpi anti-epatite C ed adottare misure di prevenzione delle infezioni trasmesse sessualmente.

Le pratiche generali come evitare la condivisione di spazzolini da denti, rasoi, ecc possono impedire la trasmissione nell'ambito familiare. Tuttavia il rischio è basso e non sono probabilmente necessari accorgimenti particolari, quali l'utilizzo separato di asciugamani e stoviglie.

Virus dell'epatite B (HBV)

Incidenza

I programmi di vaccinazione, lo screening per HBsAg nei donatori di sangue, e altre misure di salute pubblica hanno portato ad una riduzione significativa dell'infezione HBV nella maggior parte dei paesi dell'Europa, dell'America del Nord e in altre parti del mondo. Tuttavia l'epatite B rimane un grave problema di salute, specialmente nei paesi in via di sviluppo.

Nella talassemia major la positività per HBsAg varia da <1% a >20%. L'infezione da virus epatite B rimane, nei pazienti con talassemia



di molti paesi in via di sviluppo, una causa significativa di epatite cronica e di epatocarcinoma.

Significato clinico dei markers di HBV

Nonostante la disponibilità di test di screening specifici per epatite B, l'interpretazione dei risultati può essere difficile o fuorviante.

- **Infezione acuta.** HBsAg è un marker specifico (presente per 4–5 mesi). È inoltre transitoriamente presente HBeAg (1–3 mesi).
- **Infezione cronica** (portatore palese) si manifesta con la presenza nel sangue di HBsAg e anti-HBc (di solito con HBeAg o Anti-HBe).

In accordo con le definizioni internazionali, i portatori palese possono essere classificati in:

- **portatori attivi**, identificati dalla presenza di HBeAg o anticorpi anti-HBe e carica virale $\geq 5 \log_{10}$ copie virali/ml sebbene altri riportino un livello di $\geq 4 \log_{10}$ copie virali/ml, che corrispondono a circa 17.200 IU/ml in accordo ai metodi standardizzati più recenti. Nella maggior parte dei casi lo stato di portatori attivi è associato a malattia epatica.
- **portatori inattivi**, caratterizzati da valori di transaminasi normali con anticorpi anti-HBe-positivi e livelli di viremia al di sotto della soglia ($< 5 \log_{10}$) ed, eventualmente, con IgM anti-HBc $< 0,2$ Indice IMx. Nella maggior parte di questi soggetti, il quadro istologico, se disponibile, non evidenzia malattia epatica significativa (attività necroinfiammatoria < 4 HAI), mentre in una minoranza di casi è possibile osservare gli effetti di una malattia cronica (talvolta anche cirrotica) che è diventata silente spontaneamente o per effetto del trattamento antivirale.
- **Infezione pregressa:** la presenza di anticorpi anti-HBc \pm anti-HBs che indica

infezione pregressa, si evidenzia dopo 3–6 mesi dall'infezione e persiste per molti anni.

- **Vaccinazione:** il riscontro di anticorpi anti-HBs (se non è presente anti-HBc) indica l'avvenuta vaccinazione.

I pazienti con talassemia dovrebbero essere sottoposti a screening per tutti i markers sierologici dell'epatite B e classificati come indicato nella **Tabella 1**, che fornisce un elenco delle possibili interpretazioni dei risultati dello screening.

Storia naturale

Epatite acuta: Questa è la presentazione più comune, con un periodo di incubazione di 4–20 settimane. La gravità è variabile con un periodo itterico preceduto da sintomi prodromici di artralgia e orticaria. La progressione verso l'insufficienza epatica fulminante è rara ($\leq 1\%$). L'epatite B è trattata solo con terapie di supporto.

Progressione verso l'epatite cronica B: si verifica nel 5–10% degli adulti sani e nel 90% dei neonati. Negli adulti con la forma acuta itterica di epatite B il passaggio alla cronicità avviene raramente, in genere $< 2\%$ dei casi.

Nei pazienti con infezione da epatite cronica B, la co-infezione con HCV può aumentare la gravità e l'incidenza di progressione della malattia epatica.

La cirrosi si verifica con un'incidenza di 1–2,2% per anno. Il sovraccarico di ferro nella talassemia può incrementare rischio di cirrosi, come pure la concomitante infezione di HCV.

Il **carcinoma epatocellulare** è una grave complicanza dell'infezione cronica da HBV.

Test	Risultati	Interpretazione	Raccomandazioni
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	- - -	Suscettibile di infezione/ Mai esposto al virus	Valutare la vaccinazione
HBsAg Anti-HBc	+ + 0 -	Infezione acuta o cronica	Ulteriore valutazione
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs Anti-HBeAg	- +/- + +	Risoluzione di pregressa infezione	
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs Anti-HBeAg	- +/- - -	Pregressa infezione* -potenziale portatore silente	
HbsAg Anti-HBc HBs HBeAg	+ + - +	Portatore di infezione cronica (se HBSAg + per 6 mesi o più) Altamente infettivo terapia con interferone	Ulteriore valutazione e determinazione livelli Anti-HBV-DNA
HbsAg Anti-HBc Anti-HBs HbeAg Anti-HBe	+ + - - +	Portatore di infezione cronica (se HBSAg + per 6 mesi o più) meno infettivo o infettato pre-core è confermata, con virus mutante pre-core prendere in considerazione terapia	Ulteriore valutazione e determinazione livelli HBV-DNA
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs HBeAg Anti-HBeAg	- - + - -	Immunizzazione senza infezione Monitorare i livelli ogni 1-2 anni per valutare l'opportunità del richiamo	
<p>* Altre interpretazioni comprendono:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ripresa di infezione acuta da HBV, con perdita di HBsAg ma con anti-HBs non ancora riscontrabile (periodo finestra) 2. Immunità ad HBV ma anti-HBs non dosabile o inferiore ai livelli di determinazione 3. Infezione cronica da HBV senza livelli rilevabili di HBsAg 4. Falsa positività anti-HBc con suscettibilità all'infezione <p>* Le interpretazioni 2 e 4 sono le più comuni spiegazioni del pattern sierologico</p>			

Tabella 1: Possibili interpretazioni dei risultati di screening per epatite B



Prevenzione

Vaccinazione: Tutti i soggetti con diagnosi recente di talassemia devono essere vaccinati contro l'epatite B. Sono necessarie tre dosi (tempo 0, a 1 e 6 mesi) per indurre la risposta anticorpale nel 95% degli individui normali. Il vaccino è inefficace in coloro che sono già esposti all'epatite B.

Negli individui che sono stati esposti incidentalmente a sangue contaminato, la somministrazione di gamma-globuline iperimmuni può limitare il rischio di infezione acuta.

Prevenzione della trasmissione verticale

La trasmissione di epatite B da madre a figlio avviene nel periodo perinatale. Il rischio di infezione è del 26–40% se la madre è HBeAg positiva. Le madri con epatite B acuta durante la gravidanza trasmettono il virus nel 70% delle gravidanze se l'infezione avviene nel terzo trimestre, e nel 90% se avviene entro 8 giorni dal parto.

Le misure per prevenire la trasmissione verticale includono la somministrazione di vaccino contro l'epatite B e di immunoglobuline specifiche anti-HBV (HB IgG) al neonato entro le 12 ore dal parto se la madre è portatrice. Così si determina una riduzione di oltre il 90% del rischio di trasmissione dell'infezione.

Al contrario dell'epatite C, l'epatite B è altamente infettiva per via sessuale e attraverso stretti contatti personali. È

necessario dare informazioni dettagliate, immunizzare i familiari conviventi e i partner sessuali dei pazienti infetti.

HBV 2007 Aggiornamento sul Trattamento

Il principale obiettivo della terapia per l'epatite cronica B è la soppressione a lungo termine di HBV-DNA sierico, che di conseguenza determinerà un ridotto rischio di progressione verso la cirrosi, l'insufficienza epatica e il carcinoma epatocellulare.

I punti chiave per determinare l'efficacia delle cure comprendono: riduzione di HBV-DNA sierico a livelli bassi o non dosabili, normalizzazione dei valori di ALT, miglioramenti dell'istologia epatica, siero conversione da HBeAg in HBeAg-positivo e condizione relativamente rara di sieroconversione di HBSAg.

Le indicazioni qui riportate derivano dagli algoritmi di trattamento utilizzati negli USA: AASLD*, EASL**, APASL***. Le linee guida riportano come opzioni di trattamento di prima linea la monoterapia con Adefovir, Entecavir e Interferone Pegilato, che ha sostituito completamente l'uso di interferone standard alfa-2b.

Lamivudina e Telbivudina non sono farmaci di prima linea nella maggior parte dei pazienti, per il loro elevato livello di resistenza.

Vi sono recenti dati della letteratura sul trattamento di pazienti con HBV-DNA elevato e cirrosi compensata o scompensata. La terapia combinata con analoghi nucleosidici è largamente utilizzata nei pazienti con cirrosi

come pure in quelli con HBV e con coinfezione HIV o in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo dopo un'infezione HBV.

Sommario: suggerimenti per la pratica clinica

Le raccomandazioni fondamentali basate sulle linee guida aggiornate per il trattamento dell'epatite cronica B comprendono:

- Pazienti con epatite cronica B HBeAg-positivo se i livelli sierici HBV-DNA sono ≥ 20.000 IU/ml e i livelli di ALT sono elevati di almeno 2 volte
- Pazienti con epatite cronica B, HBeAg-negativo se i livelli sierici HBV-DNA sono ≥ 2.000 IU/ml e i livelli di ALT sono elevati.
 - Determinazione del genotipo: La conoscenza del genotipo può essere utile per prevedere la storia naturale. Per esempio, negli asiatici, il genotipo HBV C è associato a malattia più grave e a maggior rischio di HCC rispetto al genotipo B. Per pazienti che devono effettuare la terapia con interferone pegilato, il genotipo è utile per predire la risposta al trattamento: il genotipo HBV A risponde molto meglio del genotipo D (genotipi comuni nei bianchi), e il genotipo B risponde meglio del genotipo C (genotipi comuni in Asia)
 - Tutti i pazienti con epatite cronica B e cirrosi con livelli sierici HBV-DNA ≥ 2.000 IU/ml. Tutti i pazienti con cirrosi e viremia indipendentemente dai livelli HBV-DNA specialmente se i valori di ALT sono elevati. In questi pazienti uno studio preliminare ha riportato l'uso di agenti nucleosidici in combinazione utilizzati a lungo termine, anche dopo la sieroconversione di HBeAg in HBeAg-positivi.
- Le percentuali di resistenza genotipica con la terapia a lungo termine sono elevate con lamivudina (70% a 4–5 anni), meno con telbivudina (21.6% in pazienti HBeAg-positivi e 8.6% in HBeAg-negativi a 2 anni), intermedia con adefovir (30% a 5 anni di terapia in pazienti HBeAg-negativi), e bassa con entecavir in pazienti naïve per i nucleosidi (<1% a 4 anni), ma più elevata nei pazienti resistenti a lamivudina (~42% a 4 anni). I farmaci orali con barriera genetica elevata verso la resistenza e/o dotati di potenza elevata sono generalmente preferiti perché riducono la probabilità di resistenza. La terapia con interferone e con interferone pegilato non si associa a sviluppo di resistenza.
- Le possibili terapie future per l'epatite cronica B comprendono interferone pegilato ed altri analoghi nucleosidici, specialmente tenofovir che è in fase di sperimentazione avanzata e mostra di avere elevata potenza e bassa incidenza di resistenza. Il ruolo della terapia combinata sta evolvendo, in primo luogo, per ridurre il livello di resistenza del trattamento a lungo termine.

*AASL: Associazione Americana per lo studio della Malattia Epatica

**EASL: Associazione Europea per lo studio della Malattia Epatica

***APASL: Associazione Pacifica Asiatica per lo studio della Malattia Epatica



Esempi di algoritmi di trattamento per gruppi specifici con infezione HBV comprendono:

I. Algoritmo di trattamento USA con raccomandazioni per il trattamento di pazienti con cirrosi HBeAg-positivi o HBeAg-negativi

- HBV-DNA <2.000 IU/mL e cirrosi compensata
 - Trattamento o osservazione
 - Preferire adefovir o entecavir; interferone pegilato alfa-2a può essere una opzione nella fase iniziale di cirrosi ben compensata
- HBV-DNA \geq 2.000 IU/mL e cirrosi compensata
 - Trattare con farmaci di prima linea adefovir o entecavir
 - È necessario un trattamento a lungo termine preferibilmente con terapia combinata (adefovir o tenofovir più lamivudina, telbivudina o entecavir)
- HBV-DNA <200 IU/mL o \geq 200 IU/mL e cirrosi scompensata
 - Preferire la terapia in combinazione (adefovir o tenofovir più lamivudina)
 - Necessario un trattamento a lungo termine
 - Lista d'attesa per trapianto epatico

Riferimento: Hepatitis Annual Update 2007 www.clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates.aspx

II. Linee Guida AASLD 2007 sul Trattamento Clinico dei Pazienti con Epatite Cronica B con Cirrosi Compensata

- Chi trattare
 - Pazienti che sono HBeAg-positivi o negativi
 - Pazienti con HBV-DNA > 2.000 IU/mL; ALT non specificate
 - Pazienti con HBV-DNA < 2.000 IU/mL e ALT elevate
- Osservazione
 - Pazienti HBV-DNA negativi
- Farmaci di scelta
 - Preferire adefovir o entecavir

Riferimento: Hepatitis Annual Update 2007 www.clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates.aspx

III. Linee guida AASLD 2007 sul trattamento clinico dei pazienti con epatite cronica B con cirrosi scompensata

- Chi trattare
 - Pazienti HBeAg-positivi o negativi con qualsiasi livello di HBV-DNA
- Farmaci di scelta
 - Combinazione di lamivudina o telbivudina più adefovir o entecavir
 - Preferibile la monoterapia (interferoni controindicati)
- Durata della terapia
 - Lungo termine
- Altre raccomandazioni
 - Orientarsi verso il trapianto di fegato

Riferimento: Hepatitis Annual Update 2007 <http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates>

IV. Potenziale trattamento dell'epatite B con antivirali nella resistenza ai farmaci

Farmaco resistenza	Strategia
Lamivudina	Continuare lamivudina e aggiungere adefovir (è preferibile passare a adefovir) o tenofovir Cambiare con emtricitabina/tenofovir*
Adefovir	Continuare adefovir e aggiungere o telbivudina (è preferibile passare a lamivudina o telbivudina) Cambiare o aggiungere entecavir (se non vi è precedente resistenza a lamivudina) Cambiare con emtricitabina/tenofovir*
Entecavir	Cambiare o aggiungere adefovir o tenofovir*
Telbivudina	Continuare telbivudina e aggiungere adefovir o tenofovir* Cambiare con emtricitabina/tenofovir*

* Farmaco non approvato dalla FDA for il trattamento dell'epatite B

Riferimento: Hepatitis Annual Update 2007 [website:http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates](http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates)



V. Vantaggi e svantaggi dei trattamenti attuali per l'epatite cronica B

Farmac	Vantaggi	Svantaggi
Interferone alfa-2b	<ul style="list-style-type: none">• Riduzione HBsAg• Breve durata del trattamento• No farmaco resistenza	<ul style="list-style-type: none">• Somministrazione parenterale• Eventi avversi frequenti
Lamivudina	<ul style="list-style-type: none">• Somministrazione orale• Tolleranza ottima• Usare in ESLD*• Usare se adefovir è inefficace	<ul style="list-style-type: none">• Comune farmaco-resistenza (~ 20%/anno e >70% a 4-5 anni di terapia)
Adefovir	<ul style="list-style-type: none">• Somministrazione orale• Tolleranza ottima• Usare in ESLD*• Usare se lamivudina è inefficace	<ul style="list-style-type: none">• Risposta meno efficace da 24 a 48 settimane rispetto a entecavir e telbivudina• Farmaco-resistenza ridotta, meno frequente rispetto alla lamivudina entecavir con la terapia prolungata (0% a 1 anno; 1,3% a 2 anni; 11% a 3 anni; 19% a 4 anni; e 30% a 5 anni di terapia in pazienti HBeAg-negativi)
Entecavir	<ul style="list-style-type: none">• Somministrazione orale• Tolleranza ottima• Elevata efficacia nel ridurre i livelli di HBV DNA• Usare se adefovir è inefficace	<ul style="list-style-type: none">• Z Farmaco-resistenza: rara in pazienti naïve ai nucleosidi (<1% a 4 anni), ma frequente in pazienti con resistenza a lamivudina (pari al 6% a 1 anno; 14% a 2 anni; 33% a 3 anni; e 42% a 4 anni)
Interferone pegilato	<ul style="list-style-type: none">• Scomparsa di HBsAg• Durata fissa del trattamento• No farmaco resistenza	<ul style="list-style-type: none">• Somministrazione parenterale• Eventi avversi frequenti ma inferiori rispetto a interferone standard ricombinante
Telbivudina	<ul style="list-style-type: none">• Somministrazione orale• Tolleranza ottima• Elevata efficacia nel ridurre i livelli di HBV DNA	<ul style="list-style-type: none">• Farmaco-resistenza: livello intermedio di farmaco-resistenza nel trattamento di pazienti-naïve (5% a 1 anno, e 21,6% a 2 anni in pazienti HBeAg-positivi, e 8,6% a 2 anni in pazienti HBeAg-negativi)

* ESLD, stadio terminale della malattia epatica
Riferimento: Hepatitis Annual Update 2007 – Emmet B Keeffe, website: <http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates>

Gli autori di questo libro hanno fatto ogni sforzo per offrire ai lettori indicazioni essenziali sul trattamento dell'epatite cronica da virus C e da virus B. Comunque, il

trattamento antivirale dovrebbe essere stabilito con la consulenza e con il monitoraggio di un epatologo specialista.

Le Infezioni nella Talassemia Major



Le infezioni sono la seconda causa di mortalità in pazienti affetti da talassemia major. Il personale medico impegnato nella cura della talassemia è consapevole del rischio e dell'importanza di ogni intervento in grado di limitarlo (Rahav, Volach e coll, 2006). La **Tabella 1** riporta un elenco delle infezioni nella talassemia e delle implicazioni

pratiche ad esse connesse (vedi anche Tabella 2 per altre infezioni trasmesse attraverso le trasfusioni di sangue).

Un paziente con talassemia major non deve essere considerato come un soggetto immuno-compromesso, specialmente se la malattia è ben compensata con il

	Trasmis- sione trasfu- sionale	Gravità rilevante				Orientamento per la gestione pratica			
		Anemia	Splenectomia	Sovrac- carico di ferro	Ferro chelazio- ne	Dispo- nibilità	Sensibilità antibiotici ad ampio spettro	Sospensione chelazione	Nota
HPV- B19	++	+++	-	-	-	No	-	No	Gravidanza
HIV	+++	+-	+?	+	-	No	-	No	
HBV	+++	-	-	+?	-	Si	-	No	
HCV	+++	-	-	++	-	No	-	No	
CMV	++	+	-	?	-	No	-	No	TMO
Streptococco pneumoniae	-	+?	+++	-	-	Si	Si	Si	
Meningococco	-	-	+++	-	-	Si	Si	Si	
Hemophilus influenzae	-	-	+++	-	-	Si	Si	Si	
Klebsiella	-	+	-	+	-	No	Si	Si	
Pseudomonas	-	+	++	+	-	No	Si	Si	
Vibrio vulnificus	-	+	-	+	-	No	Si	Si	
Escherichia coli	-	+	-	+	-	No	Si	Si	
Salmonella	-	+	+	+	-	No	Si	Si	
Yersinia enterocolitica	+	-	-	+++	+++	No	No	Si	DFO
Mucor species	-	-	-	++	++	No	No	Si	DFO immuno- Soppressione
Pythium insidiosum	-	++	+++	++	-	Si	No	Si?	Campagna

Tabella 1: Riassunto degli effetti delle infezioni nella talassemia e implicazioni pratiche corrispondenti

trattamento. Dall'altra parte, nella talassemia sono state descritte molte alterazioni al sistema immunitario, compresa la riduzione del numero dei neutrofili, variazioni nel numero e nella funzione dei linfociti T natural killer, aumento del numero e della funzione dei T linfociti suppressor (CD8), presenza di macrofagi, chemiotassi e fagocitosi e produzione di interferon gamma.

Anche in assenza di qualsiasi evidenza di una relazione diretta tra queste alterazioni e lo sviluppo di infezioni gravi nella talassemia, è noto ai medici curanti, attraverso le osservazioni cliniche e la pratica, che fattori gravi connessi con la malattia, con le sue complicanze e il trattamento possono facilitare o aggravare le infezioni.

Quando si sospetta un'infezione, le cause principali da considerare sono:

- Splenectomia
- Trasmissione di patogeni attraverso la trasfusione di sangue
- Sovraccarico di ferro, e
- Ferrochelazione.

Splenectomia

Il maggiore rischio anche a distanza dalla splenectomia è l'insorgenza di sepsi.

In studi pregressi si è visto che il rischio di sepsi nella talassemia major dopo la splenectomia è 30 volte superiore rispetto alla popolazione normale (Singer, 1973). Le misure preventive più moderne (vedi sotto) hanno ridotto questo rischio ma l'impatto effettivo di queste misure non è chiaro. I patogeni più comunemente associati ai sepsi dopo la splenectomia sono i microrganismi capsulati specialmente:

- Streptococcus pneumoniae (riscontrato in più del 75% delle infezioni batteriche documentate in pazienti asplenicici)
- Haemophilus influenzae
- Neisseria meningitidis.

Infezioni da gram-negativi, batteri a forma di bacchetta, Escherichia coli, Klebsiella (per esempio pneumoniae) e Pseudomonas aeruginosa, si verificano con frequenza aumentata nei soggetti asplenicici e sono spesso associati a mortalità elevata. Altri microrganismi gram-negativi sono stati anche riscontrati in corso di sepsi post-splenectomia.

Infezioni protozoarie dovute a Babesia sono state riportate in una forma febbrile emolitica fulminante in pazienti splenectomizzati e la malaria **viene ripetutamente ritrovata in forma più grave** in soggetti asplenicici con rischio di morte aumentato (Boone and Watters, 1995). (Vedi **Tabella 2** per le infezioni trasmesse attraverso le trasfusioni di sangue).

Sovraccarico di ferro

Il ruolo del carico di ferro nel determinare la suscettibilità alle infezioni non è stato del tutto stabilito in studi clinici. È chiaro, tuttavia, che una varietà di microrganismi diventano più patogeni in presenza di sovraccarico di ferro.

L'associazione meglio descritta tra infezione batterica, ferro e chelanti del ferro riguarda la Yersinia enterocolitica (v. sotto). Molti altri microrganismi, quali le specie di Klebsiella, Escherichia coli, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Listeria

Virus

Capsulati

HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II CMV,
HHV-6, HHV-8, EBV HBV, HCV, HGV
HAV; parvo B19, TTV

Non capsulati

Batteri

Gram-positivi

Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus aureus
Coagulase negative staphylococci
Streptococcus viridans

Gram-negativi

Enterococcal species
Bacillus cereus
Yersinia enterocolitica
Pseudomonas fluorescens
Salmonella enteritidis
Citrobacter freundii
Serratia marcescens
Enterobacter cloacae
Coliform bacteria
Flavobacterium species**Protozol**

Plasmodium vivax

Trypanosoma cruci

Plasmodium falciparum

Babesia microti

Plasmodium malarias

Toxoplasma gondii

Plasmodium ovale

Leishmania donovani

Altri

Treponema pallidum

Prions

Abbreviazioni:

HIV: virus immunodeficienza umana, HTLV: virus linfoma-leucemia umana a cell-T; CMV: citomegalovirus, HHV: virus herpes umano; EBV: virus Epstein-Barr; HBV: virus epatite B; HCV: virus epatite A; parvo B19: parvovirus B19; TTV: virus trasmesso con trasfusione.

Rif. A. Modell, ZLB Central Laboratory Swiss Red Cross, Bern, Switzerland 2000.

Tabella 2: Patogeni trasmessi con la trasfusione

monocytogenes hanno una maggiore virulenza in presenza di eccesso di ferro. D'altra parte l'attività fagocitica, testata in vitro, è ridotta nei pazienti con talassemia e sovraccarico di ferro rispetto agli individui senza talassemia.

Numerose osservazioni in vivo indicano che le infezioni sono più frequenti nei pazienti con sovraccarico di ferro dovuto sia a emocromatosi genetica sia a trasfusioni, come nella talassemia. Il ruolo del sovraccarico di ferro nell'aggravare l'infezione da Mucormycosi è stato dimostrato nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico.

Ferrochelanti

Un potenziale rischio dei siderofori naturali, come la desferrioxamina, è che essi siano utilizzati come fonte di ferro dai microrganismi per diventare più virulenti. È stato dimostrato in vitro ed in vivo per la Yersinia enterocolitica che possiede un recettore sulla membrana esterna che si lega efficacemente alla ferrioxamina.

Una relazione chiara tra mucormycosi e desferrioxamina è stata riscontrata in pazienti dializzati ma solo sporadicamente nella talassemia. Osservazioni simili sono state riportate anche per le infezioni da Rhizopus.

Infezioni virali

Parvovirus B19 (HPV B-19)

Il Parvovirus B19 è un comune patogeno che può causare un ampio spettro di manifestazioni cliniche: megalocitemia infettiva o quinta malattia nei bambini, crisi aplastiche da lievi a gravi e miocardite. Durante la gravidanza una grave anemia fetale e la miocardite possono determinare

una forma di idrope fetale letale non immune.

Nei pazienti con un'emivita eritrocitaria già ridotta (15–20 giorni) e un basso livello di Hb dovuto a disordini ematologici quali sferocitosi, anemia falciforme e talassemia, l'infezione da parvovirus B19 può causare un'aplasia acuta della serie rossa pericolosa per la vita, definita comunemente "crisi aplastica transitoria". Il blocco dell'eritropoiesi dura 5–7 giorni ed aggrava l'anemia emolitica cronica. Questa condizione è caratterizzata da:

- Caduta variabile del tasso di emoglobina;
- Scomparsa dei reticolociti dal sangue periferico (<0,2%);
- Assenza di precursori dei globuli rossi nel midollo osseo all'inizio della crisi aplastica
- Viremia di B-19 DNA

Dopo la risoluzione dell'infezione acuta B-19, i pazienti sono immuni da ulteriori infezioni da parvovirus B-19. Se i pazienti sono immunodepressi (es. trapiantati, infetti da HIV) e non hanno un'efficace risposta anticorpale verso il virus, l'infezione può persistere e può simulare o aggravare stati infiammatori autoimmuni.

HPV B-19 può essere trasmesso attraverso l'apparato respiratorio o i derivati del sangue. L'incidenza di soggetti infettati con HPV B-19 che presentano persistenti livelli dosabili di HPV B-19 DNA, nonostante la presenza di IgG specifiche, è compreso su 1% dei donatori di sangue. Il rischio di infezione è compreso tra 1/625 e 1/50.000, in rapporto a fattori diversi (metodi utilizzati, epidemie stagionali, carica virale HPV B-19 DNA del donatore e presenza di anticorpi IgG HPV B-19) (Lefrere, Miniez-Montreuil e coll, 2006). Non vi sono procedure specifiche per prevenire la

trasmissione di HPV B-19 attraverso la trasfusione di sangue nelle popolazioni ad alto rischio, compresi i pazienti con talassemia major.

Il trattamento della crisi aplastica acuta da B19 comprende un controllo accurato ed un supporto trasfusionale adeguato. L'infusione di immunoglobuline può essere utile nella malattia cronica.

Virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

Rischio di trasmissione associato alla trasfusione

Malgrado subito dopo la scoperta dell'infezione HIV siano stati disponibili test sierologici sensibili e specifici, un gran numero di soggetti precedentemente trasfusi erano già stati infettati. Molti altri sono ancora infettati nei paesi dove non sono state applicate misure protettive efficaci per la sicurezza trasfusionale.

La prevalenza dell'infezione da HIV nella talassemia varia ampiamente nel mondo, da < 1% a > 20%.

In Italia, per esempio, la prevalenza è intorno a 1,7% mentre a Cipro è di 0,17%. L'incidenza dell'infezione HIV come pure di altre infezioni tra i pazienti trasfusi dipende dall'introduzione e dalla qualità delle politiche di sanità pubblica nello specifico settore, come pure dalla prevalenza locale di patogeni trasmissibili attraverso il sangue.

Con l'uso di procedure standard per la prevenzione, è possibile mantenere il rischio di trasmissione HIV molto basso; misure di screening ancora più sensibili permettono di ridurre ulteriormente questo rischio.

Storia naturale

In assenza di trattamento, la mediana in anni dalla sierconversione da HIV ad AIDS conclamata (definizione del 1987) nei pazienti trasfusi è di circa 7–11 anni. I fattori che influenzano la progressione sono l'infezione primaria sintomatica, l'età al momento dell'infezione, e la carica virale (concentrazione HIV1-RNA nel plasma).

Trattamento dell'infezione HIV nella talassemia

Una relazione dettagliata del trattamento e del monitoraggio dei pazienti con infezione HIV esula dagli scopi di questo testo. I pazienti con infezione HIV dovrebbero essere seguiti in collaborazione con l'unità di malattie infettive con esperienza nel trattamento dell'infezione HIV.

L'avanzamento del trattamento farmacologico ha progressivamente rivoluzionato la cura dei pazienti passando da strategie finalizzate a preparare i pazienti alla morte a regimi di trattamento che possono controllare completamente la malattia. Comunque il trattamento migliore dipende dall'organizzazione dell'assistenza sanitaria locale.

Considerazioni speciali per la talassemia

Malgrado la terapia antiretrovirale possa essere prescritta ai pazienti con talassemia major secondo le stesse linee guida usate per

altri pazienti non affetti da talassemia, effetti collaterali marcati come disfunzioni endocrine e diabete potrebbero essere più significativi nei pazienti con TM. Vi è accordo unanime nell'affermare che il grado di accumulo di ferro influenza l'andamento dell'infezione HIV-1. Infatti, nei pazienti con talassemia infettati da HIV, la progressione dell'infezione HIV è stata significativamente più rapida in quelli con scarso regime di chelazione con desferrioxamina e con concentrazioni più elevate di ferritina sierica. Oltre alla capacità di rimuovere il ferro, i ferrochelanti, specialmente il deferiprone, mostrano proprietà antivirali specifiche in vitro, ma questa è un'evidenza ancora lontana per essere definita come attività antivirale. Si raccomanda il controllo scrupoloso del sovraccarico di ferro attraverso la ferrochelazione nei pazienti HIV-positivi con talassemia e la scelta del chelante dovrebbe essere fatta alla luce delle conoscenze più attuali e alle esigenze individuali del paziente. A causa dell'incrementato rischio di neutropenia il deferiprone dovrebbe essere prescritto con cautela in questi casi.

Non c'è una precisa evidenza che la splenectomia faciliti la progressione dell'infezione HIV, ma la decisione di effettuare la splenectomia in un paziente HIV positivo con talassemia dovrebbe essere valutata con estrema cautela. Infatti, l'asporazione della milza comporta anche la rimozione di un'importante frazione di linfociti T con il rischio di un'infezione incontrollabile nei pazienti immunocompromessi.

Citomegalovirus umano (HCMV)

L'infezione da CMV associata a trasfusione ha un'ampia variabilità clinica. Nei pazienti immunocompetenti di solito decorre in forma subclinica o come sindrome simil-mononucleosica. Nei pazienti immunocompromessi, come nei riceventi di trapianto di midollo osseo o di organo, l'infezione da CMV è una delle maggiori cause di morbilità e mortalità. A differenza di altri agenti infettivi, la presenza di anticorpi sierici IgG non esclude l'infettività. Si stima che approssimativamente il 2–12% dei donatori anti-CMV positivi siano infettivi e quindi possano trasmettere il virus.

L'aumentato utilizzo del trapianto di midollo osseo per la guarigione della talassemia suggerisce una speciale attenzione allo stato sierologico per CMV. La prevenzione della trasmissione attraverso prodotti ematici si può attuare efficacemente con donazioni anti-CMV negative, ma questa pratica può essere applicata soltanto in condizioni particolari, come nel trapianto di cellule staminali, poiché l'esclusione di donatori positivi per il CMV (50–75% della popolazione adulta è HCMV positivo) ridurrebbe significativamente il numero di tutti i donatori di sangue nazionali. Poiché il virus CMV si trova nei globuli bianchi, l'uso costante della filtrazione leucocitaria, che negli anni recenti viene raccomandata per tutti i pazienti con talassemia, rappresenta un'efficace misura di prevenzione per ridurre significativamente il rischio di trasmissione di CMV.

Infezioni batteriche

Yersinia enterocolitica

Meccanismi di infezione

La *Yersinia* è più frequentemente trasmessa con l'ingestione di cibo contaminato, carne, latte o acqua, malgrado sia saprofito in alcuni individui sani. In rare occasioni diviene virulenta, attraversando la membrana intestinale e provocando infezioni pericolose per la vita. Il fattore meglio conosciuto in grado di incrementare la virulenza è la disponibilità di una notevole quantità di ferro, come avviene nei pazienti con sovraccarico di ferro marcato o in quelli in trattamento ferrochelante con desferrioxamina, come già descritto. La trasmissione trasfusionale di *Yersinia enterocolitica* può avvenire raramente con la donazione di sangue da donatori apparentemente sani, in quanto questo organismo può sopravvivere e moltiplicarsi durante la conservazione del sangue a temperature di 4°C. La mortalità tra i riceventi sangue contaminato è >al 50%.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche dell'infezione da *Yersinia* dipendono dall'età e dello stato di salute dell'ospite. Queste manifestazioni sono variabili, ma nei pazienti con talassemia in oltre l'80% dei casi sono gravi. Il sintomo più frequente è la febbre, spesso associato a dolore addominale, diarrea o vomito. Talvolta sono presenti manifestazioni extra-addominali, quali difficoltà respiratoria acuta, artralgie ed eruzioni cutanee.

Il quadro clinico più tipico è la simulazione di "addome acuto" causato da linfadenite mesenterica difficilmente distinguibile da un'appendicite/peritonite acuta. È

importante riconoscere questi aspetti, poiché le due condizioni richiedono un approccio terapeutico molto diverso.

La condizione più rischiosa è la setticemia che, in assenza di antibiotici specifici, può essere fatale in più del 50% dei casi.

Le complicanze possono includere ascesso addominale (epatico o splenico), intussuscezione, nefrite, ascesso all'ileo-psoas e meningite. Le sequele post-infezione sono eritema nodoso e artrite reattiva, specialmente nei pazienti adulti.

Diagnosi di laboratorio

Sono necessarie condizioni di coltura specifiche (a 22°C per 48 ore) per identificare le specie di *Yersinia* e, a questo riguardo, il medico curante dovrebbe avvertire il laboratorio del sospetto di *Yersinia*, per poter essere applicate le giuste condizioni di emocoltura e coprocoltura.

I test sierologici per la *Yersinia* sono di complessa interpretazione per la facilità di cross-reazione. Tuttavia, l'incremento di 4 volte nel titolo delle IgG in campioni seriali ottenuti a distanza di 15 giorni può essere suggestivo di infezione recente. Complessivamente, la capacità diagnostica attraverso le feci, l'emocoltura, e la sierconversione è bassa. La diagnosi in alcuni casi può essere posta da campioni di tessuti affetti (es. intestino, linfonodi).

Trattamento

Il medico impegnato nella cura di un paziente con talassemia major che presenta i sintomi appena descritti deve sempre valutare il rischio di infezione da *Yersinia* e prescrivere il trattamento antibiotico idoneo. Semplici note informative rilasciate dal centro di cura e portate dal paziente o dai genitori di bambini

con talassemia possono essere di aiuto specialmente quando sono in viaggio. In assenza di una diagnosi di laboratorio rapida ed esatta, il trattamento va iniziato sulla base del sospetto clinico. In questi casi, occorre:

- ***Interrompere immediatamente il trattamento chelante***
- ***Inviare dei campioni adeguati al laboratorio***
- ***Iniziare la terapia antibiotica immediatamente***

Le specie *Yersinia* sono tipicamente intracellulari, e quindi si raccomanda un trattamento con antibiotici a buona penetrazione intracellulare. La ciprofloxacina è il farmaco di prima linea nei casi lievi sospettati. I pazienti che presentano una forma grave devono effettuare terapia antibiotica con lo stesso farmaco per via parenterale. Possono essere somministrati trimetoprim-sulfametossazolo o cefalosporine per via endovenosa in associazione o in alternativa.

Generalmente è opportuno continuare la terapia antibiotica per almeno due settimane dopo l'accertamento dell'infezione. La terapia chelante non deve essere iniziata fino a quando il paziente non sia completamente asintomatico da almeno una settimana. Alcuni pazienti hanno una ricaduta dopo la ripresa della somministrazione della desferrioxamina. Se è possibile, dovrebbe essere prescritto un chelante alternativo. Contrariamente alla desferrioxamina, i chelanti di sintesi, deferiprone e deferasirox sembra che non aggravino la virulenza della *Yersinia enterocolitica*.

Altre infezioni batteriche

Altri microrganismi che possono causare infezioni gravi e debbono essere valutati accuratamente nella gestione dei pazienti con talassemia comprendono le specie *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Vibrio vulnificus*, *Escherichia coli*, *Salmonelle* e *Mucor*. Recenti studi riportano l'infezione da *Campylobacter* e *Chryseobacterium meningosepticum*. Nonostante i dati in vitro per i microrganismi come la *Listeria monocytogenes* e *Salmonella*, non c'è in vivo evidenza che la prevalenza e la gravità delle infezioni nella talassemia siano più elevate rispetto alla popolazione non affetta da talassemia.

Klebsiella specie

Le infezioni da *Klebsiella* nella talassemia major ed ancor più nella HbE/ β -talassemia associate a mortalità e morbilità elevate sono occasionalmente riportate in letteratura. In un ampio studio retrospettivo che includeva 160 pazienti, è stata riportata una prevalenza di 7,5%, con uno spettro clinico comprendente sinusiti, infezioni intracraniche meningite, setticemia, e accessi da piogeni nel fegato, polmone e rene. Il tasso di mortalità è stato del 16%, e le sequele neurologiche permanenti del 25%. I fattori predisponenti sembrano essere il sovraccarico di ferro e l'alterazione della funzione epatica (Chung e coll, 2003).

Pseudomonas aeruginosa

Rappresenta il più comune patogeno nell'infezione da catetere venoso centrale nella talassemia. Può causare infezioni gravi come meningiti (Wang, Lin e coll, 2003). La splenectomia sembra essere il principale fattore predisponente.

La melioidosi del sistema muscolo-scheletrico causata dallo *pseudomonas pseudomallei* è stata osservata sporadicamente nella talassemia.

Vibrio vulnifigo

È sporadicamente osservato come causa di infezioni gravi, con setticemia, infezioni delle ferite e meningite in pazienti con talassemia nel Sud-Est Asiatico. Il sovraccarico di ferro sembra essere il fattore predisponente più importante.

Escherichia coli

Non rappresenta un patogeno rilevante nella talassemia major mentre è clinicamente rilevante come la *Klebsiella* nei pazienti con HbE/ β -talassemia.

Salmonella specie

Molti dati in vitro riportano che pazienti con talassemia, specialmente quelli splenectomizzati, hanno una ridotta attività opsonica ed efficienza fagocitica contro la *Salmonella* specie. Comunque in vivo la prevalenza delle infezioni da salmonella non sembra essere più elevata rispetto ai soggetti normali.

Haemophilus influenzae

Sembra che i pazienti con talassemia abbiano un'immunità naturale più ridotta verso questo microrganismo, ma che l'immunità indotta con la vaccinazione sia efficace.

Fungi

Mucor specie

Mucormicosi e Zigomicosi sono infezioni fungine opportunistiche causate da organismi ubiquitari della specie dei zigomiceti. La relazione con le condizioni di sovraccarico di ferro e dell'uso di

desferrioxanima è ben nota. Nella talassemia sono state osservate infezioni gravi soltanto in soggetti dopo trapianto di cellule staminali.

Pythiosum insidiosum

La pythiosi è causata dall'oomycete *Pythium insidiosum*. La pythiosi umana è stata riscontrata in Thailandia tra gli agricoltori e i loro congiunti sebbene la zoonosi è prevalente in molte altre parti del mondo. Le forme più gravi (cutanea, vascolare e pytiosi disseminata) sono state riscontrate in pazienti con talassemia (Krajaejun e coll, 2006).

La malattia presenta un elevato tasso di morbilità e mortalità ed è estremamente importante effettuare una diagnosi precoce e instaurare prontamente un trattamento efficace. Il microrganismo non risponde agli agenti antifugini. È stato prodotto recentemente un vaccino che ha dimostrato di essere efficace nel stadio iniziale della malattia nei pazienti con talassemia (Krajaejun e coll, 2006).

Infezioni non frequenti nella talassemia

Dengue

La febbre emorragica dovuta ad infezione virale dengue è endemica nei paesi del Sud-Est Asiatico dove sono frequenti anche le talassemie. In uno studio non controllato in Thailandia la dengue è frequente e decorre in forma grave nei pazienti con talassemia. Questa circostanza sottolinea la necessità di acquisire conoscenze specifiche per un inquadramento diagnostico corretto e un trattamento adeguato, specialmente in queste aree del mondo.

Helicobacter pylori

In uno studio di pazienti con talassemia con dolore addominale ricorrente, la prevalenza dell'infezione da H.pylori non è stata statisticamente diversa rispetto ai soggetti sani.

Malaria e talassemia

È noto che nella maggior parte dei casi, un portatore sano di una emoglobinopatia è protetto dalla forma clinica grave di malaria. Comunque, la stessa definizione non è valida per la condizione omozigote.

I pazienti con β -talassemia major o intermedia non sono protetti dalle forme gravi di malaria e possono invece presentare quadri gravi di malattia, in rapporto alla loro condizione clinica (anemia, splenomegalia, sovraccarico di ferro ed altre complicanze). I pazienti devono inoltre attuare misure di prevenzione specifiche per la malaria prima e durante i periodi di viaggio nelle aree endemiche.

Malaria e malattia di Chagas

La malaria post-trasfusionale e la malattia di Chagas sono note da più di 50 anni. Le specie di Plasmodium e il Trypanosoma cruzii possono rimanere vitali per almeno due settimane nei componenti ematici refrigerati e nel plasma congelato, e in questo contesto, vi sono molte preoccupazioni che il crescente turismo nelle zone endemiche possa incrementare la frequenza della trasmissione di questi patogeni attraverso i prodotti ematici. Entrambe le infezioni rappresentano un motivo importante di preoccupazione per i servizi di medicina trasfusionale, e sono stati indicati degli standard di raccomandazione da parte dell'OMS, del Consiglio d'Europa e delle Autorità Sanitarie Europee e Nord Americane, per prevenire o ridurre la trasmissione di queste malattie.

Molti pazienti con talassemia major devono essere splenectomizzati. Comunque, il trattamento clinico ottimale sin dal momento della diagnosi può ritardare o prevenire l'ipersplenismo, aumentando in tal modo l'efficacia della terapia trasfusionale e riducendo la necessità della splenectomia. Le dimensioni della milza di un paziente con talassemia, dovrebbero essere periodicamente monitorate con l'esame clinico e, se necessario, con l'ultrasonografia durante tutto il decorso del trattamento.

La splenectomia dovrebbe essere presa in considerazione quando:

- Il fabbisogno annuale di sangue supera di 1,5 volte quello dei pazienti splenectomizzati, mantenuti con lo stesso schema trasfusionale e non abbiano altri motivi di aumentato consumo di sangue. Tali fattori includono produzione di alloanticorpi, infezioni e variazioni nell'ematocrito delle unità trasfuse. Per pazienti che mantengono un livello di emoglobina pretrasfusionale di circa 10 g/dl, questo incremento nel fabbisogno trasfusionale consiste in un consumo superiore a 200–220 ml di globuli rossi (se l'ematocrito dell'unità di sangue trasfusa è 75% /kg/anno (Modell 1977; Cohen 1980). Deve essere anche valutato il grado di sovraccarico di ferro. Per pazienti che effettuano terapia ferrochelante con efficacia, nonostante l'incremento nel fabbisogno trasfusionale, la splenectomia può essere evitata; mentre per pazienti che hanno un aumento dell'accumulo di ferro, nonostante una buona chelazione, la splenectomia può rappresentare un intervento necessario per la riduzione dell'apporto di ferro trasfusionale e per il controllo complessivo del sovraccarico di ferro.

- La splenomegalia presenta sintomi come dolore in corrispondenza del quadrante addominale superiore sx, senso di sazietà precoce e può essere complicata dalla rottura della milza.
- La leucopenia o la piastrinopenia dovute ad ipersplenismo causano problemi clinici (ad es. infezioni batteriche ricorrenti o sanguinamenti)

La splenomegalia dovuta a trattamento trasfusionale quantitativamente inadeguato con livelli di emoglobina notevolmente ridotti, può essere reversibile. In questi casi prima di considerare la splenectomia, il paziente dovrebbe essere sottoposto ad un programma trasfusionale adeguato per diversi mesi ed essere rivalutato successivamente.

È consigliabile ritardare la splenectomia fino a quando i pazienti abbiano almeno 5 anni di età a causa dell'aumentato rischio di sepsi incontrollabile al di sotto di questa età (v. sotto).

Chirurgia

Le due tecniche chirurgiche più comunemente usate per la splenectomia totale sono l'intervento a cielo aperto e quello laparoscopico. La laparoscopia richiede tempi operatori più lunghi e può non essere agevole per pazienti con milza notevolmente ingrandita, ma il periodo di recupero è più breve e non vi è cicatrice chirurgica. Oggi molti chirurghi hanno una vasta esperienza in questa tecnica.

In alcuni centri, si preferisce ricorrere alla **splenectomia parziale** per mantenere alcune delle funzioni immunitarie della milza riducendo il grado di ipersplenismo (De Montalembert 1990). Il successo a lungo termine di questa tecnica è ancora in fase di valutazione. Due questioni aperte sono la probabilità di ricrescita della milza e il volume di tessuto splenico richiesto per conservare la funzione immunitaria. Con qualsiasi tecnica chirurgica adottata, deve sempre essere attentamente valutata la presenza di milze accessorie.

La riduzione di tessuto splenico mediante **embolizzazione** è meno invasiva per il trattamento dell'ipersplenismo rispetto alla splenectomia chirurgica totale o parziale (Pringle 1982).

Tuttavia, questo approccio non è largamente condiviso e può essere complicato da febbre, dolore significativo e possibile necessità di successiva splenectomia totale.

L'embolizzazione non consente la ricerca di milze accessorie.

Prima dell'intervento chirurgico è opportuno valutare la presenza di colelitiasi, specialmente se il paziente ha avuto sintomi specifici di malattie delle vie biliari. In questi casi con esito positivo si procederà alla colecistectomia nello stesso momento della splenectomia. La rimozione dell'appendice in corso di splenectomia può prevenire in seguito problemi di diagnosi differenziale tra appendicite e infezione da *Yersinia enterocolitica*. Durante l'intervento chirurgico di splenectomia si potrà effettuare anche la biopsia epatica per valutare l'istologia epatica e la concentrazione di ferro nel fegato.

Almeno 2 settimane prima della splenectomia dovrebbero essere somministrati vaccini specifici (vedi sotto).

Complicanze della splenectomia

Le complicanze peri-operatorie comprendono sanguinamento, atelettasia polmonare e ascesso subfrenico. La trombocitosi post-operatoria è comune, con conta piastrinica che spesso raggiunge 1.000.000–2.000.000/mm³. Poiché i pazienti con talassemia possono avere un'aumentata tendenza alla trombosi, è opportuna la prescrizione di basse dosi di aspirina (80 mg/die) per pazienti con conta piastrinica elevata, o di anticoagulanti se vi è storia precedente di trombosi o altri fattori di rischio.

Il rischio maggiore a lungo termine dopo la splenectomia è l'insorgenza di sepsi incontrollabile. In studi pregressi, il rischio di sepsi post-splenectomia nella talassemia major è di circa 30 volte superiore rispetto alla popolazione normale (Singer 1973). Le moderne misure di prevenzione (vedi sotto) hanno ridotto questo rischio ma l'impatto generale di queste misure non è chiaro. I patogeni più comunemente associati con sepsi postsplenectomia sono soprattutto gli organismi capsulati (Pedersen 1983), in particolare:

- *Streptococcus Pneumoniae* (presente in oltre il 75% delle infezioni batteriche documentate nei pazienti splenectomizzati)
- *Haemophilus Influenzae*
- *Neisseria Meningitidis*

Le infezioni da Gram negativi, batteri a bastoncino, come l'*Escherichia Coli*, la *Klebsiella* e lo *Pseudomonas Aeruginosa*, si

verificano con frequenza aumentata nei pazienti splenectomizzati e sono spesso associate a mortalità elevata. Altri organismi Gram negativi possono determinare sepsi post splenectomia.

Le infezioni da Protozoi dovute a *Babesia* sono state associate ad uno stato febbrile emolitico fulminante in pazienti splenectomizzati. La malaria è molto più grave nei soggetti splenectomizzati (Boone 1995) e determina un aumentato rischio di decesso.

Le caratteristiche della sepsi incontrollabile post splenectomia comprendono esordio improvviso di febbre e brividi, vomito e mal di testa. La malattia rapidamente progredisce verso lo shock ipotensivo ed è comunemente accompagnata da CID. La sepsi post splenectomia ha molte caratteristiche tipiche della Sindrome di Waterhouse-Friederichsen. La percentuale di mortalità per queste infezioni è approssimativamente del 50%, nonostante le misure di terapia intensiva. Quindi, è determinante un trattamento immediato sulla base del sospetto clinico, anche in assenza di una diagnosi certa.

Il rischio di infezioni post-splenectomia varia con:

- Età: il rischio è molto alto nei bambini di età inferiore a due anni. Tuttavia, la sepsi fulminante è stata riportata negli adulti anche tardivamente, dopo 25–40 anni dalla splenectomia.
- Tempo trascorso dalla splenectomia: il maggior rischio si osserva nel periodo che va da 1 a 4 anni dopo l'intervento.
- Assetto immunitario del paziente.

Misure preventive

I tre tipi di misure preventive che un medico deve attuare per evitare le sepsi post-splenectomia includono:

1. Immunoprofilassi
2. Chemiopprofilassi
3. Informazione del paziente

Immunoprofilassi

La vaccinazione contro lo *Streptococcus pneumoniae* è una misura preventiva fondamentale contro l'insorgenza di infezioni gravi dopo la splenectomia (Landgren, Björkholm e coll, 2004). Il vaccino anti-pneumococcico correntemente disponibile è un vaccino polisaccaridico 23-valente che può essere somministrato per via sottocutanea o intramuscolare. Un vaccino coniugato sarà disponibile a breve. La percentuale di protezione con un vaccino 23-valente è del 70–85%. Il vaccino anti-pneumococcico dovrebbe essere somministrato almeno due settimane prima della splenectomia e ripetuto successivamente ogni 3–5 anni.

La risposta immunitaria a questo vaccino polisaccaridico è scarsa nei bambini sotto i due anni di età. I bambini vaccinati in età inferiore a due anni dovrebbero ripetere il vaccino all'età di 2 anni. I pazienti sottoposti a splenectomia senza vaccinazione possono trarre beneficio dalla vaccinazione anche dopo la splenectomia.

Il vaccino anti-*Haemophilus influenzae* dovrebbe essere prescritto ai pazienti prima della splenectomia se non è stato già somministrato come vaccinazione di routine

nell'infanzia e anche ai pazienti splenectomizzati non vaccinati. Anche il vaccino polisaccaridico anti-meningococcico dovrebbe essere somministrato ai pazienti che devono essere splenectomizzati o già splenectomizzati se non sono vaccinati. Questi vaccini si possono somministrare contemporaneamente con siringhe diverse e in sedi diverse.

Si raccomanda la vaccinazione annuale anti-influenzale per prevenire questa affezione febbrile che potrebbe altrimenti richiedere un trattamento intensivo nel paziente con talassemia splenectomizzato (vedi sotto).

Chemioprofilassi

La chemioprofilassi con penicillina orale, 125 mg 2 volte al dì per i bambini sotto i due anni, e 250 mg 2 volte al dì per i bambini di due anni e oltre, è raccomandata per ridurre il rischio di sepsi post-splenectomia. Antibiotici alternativi per pazienti che non possono assumere la penicillina sono l'amoxicillina, il co-trimossazolo e l'eritromicina. Tutti i pazienti splenectomizzati sotto i 5 anni di età dovrebbero ricevere una profilassi antibiotica. L'efficacia della chemioprofilassi dopo i 5 anni d'età non è provata. Alcuni clinici suggeriscono a tutti i pazienti splenectomizzati una profilassi antibiotica continua, indipendentemente dall'età, mentre altri la consigliano solo per i primi due anni dopo la splenectomia, se i pazienti sono stati splenectomizzati dopo i 5 anni. La profilassi antibiotica potrà essere rivalutata quando vi saranno ulteriori vaccini disponibili e si avranno nuovi dati sui batteri antibiotico-resistenti.

Il medico deve sottolineare l'importanza della profilassi antibiotica al paziente e ai genitori.

Tuttavia essi devono anche essere informati sulle limitazioni della profilassi antibiotica. Pazienti e genitori devono sapere che la chemioprofilassi non previene tutte le cause di sepsi post-splenectomia ed è sempre necessario effettuare una valutazione immediata per ogni stato febbrile (vedi sotto).

Informazione

L'informazione dei pazienti e dei genitori può essere molto efficace per la prevenzione delle sepsi incontrollabili post-splenectomia. I medici devono spiegare l'importanza del riconoscimento di ogni stato febbrile e della necessità di contattare immediatamente il medico curante. Per ogni episodio febbrile, il medico deve:

- Effettuare una valutazione clinica del paziente con un esame fisico completo
- Effettuare prelievi di sangue ed altre colture come indicato
- Iniziare un trattamento antimicrobico efficace contro lo *Streptococcus Pneumoniae* e la *Neisseria Meningitidis*.

Se si sospetta una sepsi, il paziente deve essere trattato con antibiotici per via parenterale e restare in osservazione in ambiente ospedaliero fino a quando non siano noti i risultati delle colture.

- Effettuare una valutazione clinica del paziente con un esame fisico completo
- Effettuare prelievi di sangue ed eventuali colture
- Iniziare un trattamento antimicrobico efficace contro lo *Streptococcus Pneumoniae* e la *Neisseria Meningitidis*.

I pazienti devono anche essere informati dei rischi potenziali di infezioni da viaggio come

la babesiosi e la malaria, e dei rischi inerenti i viaggi in aree dove le cure mediche non sono prontamente accessibili. In questi casi i pazienti devono portare con sé un antibiotico ad ampio spettro ed informare i medici che li visitano della loro condizione di splenectomizzati.

Altre complicanze che sono state osservate nei pazienti splenectomizzati comprendono:

- Trombofilia
- Ipertensione polmonare

Trombofilia – è una complicanza che si verifica più frequentemente nella talassemia intermedia (vedi capitolo corrispondente), ma il rischio è più elevato nei pazienti splenectomizzati. L'aumento della coagulabilità è dovuto al fatto che i globuli

rossi danneggiati normalmente rimossi dalla milza, persistono nella circolazione e innescano i meccanismi di generazione di Trombina (vedi **Figura 2**, Capitolo 11: Talassemia Intermedia e HbE). Dopo la splenectomia dovrebbero essere valutati annualmente i marcatori di generazione della trombina come ad esempio la antitrombina AT III (TAT), i frammenti di protrombina (F1, 2) il fibrinopeptide A (FPA), il D-dimero e prescritta ai pazienti terapia anticoagulante, come profilassi, se indicata.

Ipertensione polmonare – questa complicanza è più frequente nella talassemia intermedia, ma è sempre più riscontrata nella talassemia major, in particolare nei pazienti splenectomizzati.

Definizione

I fenotipi clinici della talassemia intermedia (TI) sono compresi tra quelli della talassemia minor (condizione eterozigote) e major (condizione omozigote), sebbene vi sia una differenza clinica sostanziale fra le tre condizioni. La TI è stata descritta per la prima volta nel 1955 da Rietti-Greppi-Micheli, in pazienti "che avevano una condizione ematologica troppo grave per essere definita minor, ma troppo lieve per essere definita major".

La talassemia intermedia comprende un ampio spettro clinico. I pazienti affetti in forma lieve sono completamente asintomatici fino all'età adulta, e presentano soltanto modesta anemia con valori di emoglobina compresi tra 7–10 gr/dL. Questi pazienti hanno necessità di trasfusione solo occasionalmente. I pazienti con una forma più grave di talassemia intermedia generalmente vengono diagnosticati in età compresa tra 2 e 6 anni e, sebbene essi siano in grado di sopravvivere senza regolare terapia trasfusionale, la crescita e lo sviluppo possono essere ritardati. La varietà clinica della TI indica la necessità di un trattamento individualizzato. Nonostante la disponibilità di numerose opzioni di trattamento, la mancanza di linee guida ben definite può rappresentare una sfida clinica costante (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Camaschella e Cappellini, 1995).

Meccanismi della TI

La fisiopatologia delle talassemie è basata su uno sbilanciamento della sintesi di catene globiniche. Nel caso della β -talassemia intermedia, lo sbilanciamento è maggiore di

quello che si osserva nel portatore di β -talassemia e minore di quello che si osserva nella β -talassemia major. La maggior parte dei pazienti con TI è omozigote o presenta una eterozigosi composta per β -talassemia, indicando che entrambi i loci β -globinici sono affetti. Le caratteristiche cliniche della forma lieve di TI paragonate con la talassemia major sono principalmente il risultato dei tre seguenti fattori:

- ereditarietà di una mutazione lieve β^+
- la presenza di un polimorfismo per l'enzima Xmn-I nella regione promoter- γ , associata ad incremento di HbF
- co-ereditarietà di α -talassemia sul locus β -globinico.

Il fenotipo della TI può anche derivare dall'aumentata produzione di catene α -globiniche, si verifica sia dalla triplicazione di un genotipo α associato con la condizione di β eterozigosi o dalla interazione di β - e $\delta\beta$ -talassemia (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006). L'analisi del genotipo dei pazienti con TI è importante per una diagnosi precoce delle forme più lievi, allo scopo di evitare trasfusioni di sangue non necessarie. Predire il fenotipo dal genotipo nella TI è ancora difficile, a causa dell'interazione di fattori genetici ed ambientali. I modificatori genetici principali sono i numerosi alleli genetici sul locus della catena β , che può causare riduzione completa o marcata della sintesi della catena β . I modificatori genetici secondari sono quelli che hanno un effetto diretto nel modificare la quantità di eccesso di catene α (ereditarietà di geni alterati per le catene α - o γ -globiniche). I modificatori terziari sono i polimorfismi che si verificano a livello dei loci che riguardano l'osso, il ferro e il metabolismo della bilirubina che possono determinare espressività clinica. Importanti fattori ambientali comprendono le condizioni

sociali, la nutrizione e la disponibilità di cure mediche (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006).

Diagnosi differenziale

La differenziazione all'esordio tra la talassemia intermedia e la talassemia major è essenziale per decidere il trattamento più indicato per il paziente. Infatti, l'accurata diagnosi di un fenotipo lieve può evitare inutili trasfusioni e le relative complicanze, mentre la tempestiva diagnosi di talassemia major consente un precoce inizio della terapia trasfusionale, così da prevenire o

ritardare l'ipersplenismo e ridurre il rischio di alloimmunizzazione. Sfortunatamente, l'identificazione esatta di questi due fenotipi all'esordio della malattia è notevolmente difficile. Tuttavia, l'analisi accurata dei dati clinici, ematologici, genetici e molecolari può permettere di stabilire il trattamento più idoneo (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Wainscoat, Thein e Weatherall, 1987; Weatherall, 2001). (Vedi **Tabella 1** per le indicazioni dei principali criteri per differenziare la talassemia major e intermedia.)

Tabella 1: Criteri principali per differenziare la talassemia major e la talassemia intermedia

	Thalassaemia major	Thalassaemia intermedia
Clinici		
Presentazione (età in anni)	<2	>2
Livelli di Emoglobina (g/dl)	6–7	8–10
Epato/Splenomegalia	Grave	Da moderata a grave
Ematologici		
HbF (%)	>50	10–50 (anche ~100%)
HbA2(%)	<4	>4
Genetici		
Genitori	Entrambi portatori di β -talassemia con HbA2 elevata	Uno o entrambi portatori atipici: - β -talassemia con HbF elevata - HbA2 borderline
Molecolari		
Tipo di mutazione	Grave	Lieve/silente
Coeredità di α -talassemia.	No	Si
Persistenza ereditaria di HbF	No	Si
$\delta\beta$ -talassemia	No	Si
Polimorfismo G γ Xmn-1	No	Si

Fisiopatologia della talassemia intermedia (TI)

Sono tre i principali fattori responsabili delle manifestazioni cliniche della TI: eritropoiesi inefficace, anemia cronica e sovraccarico di ferro. La gravità delle manifestazioni cliniche dipende principalmente dal tipo dei difetti molecolari. Le catene α sono altamente instabili e precipitano all'interno dei precursori eritroidi nel midollo osseo, causando danno di membrana e morte cellulare (eritropoiesi inefficace). L'ipertrofia del midollo eritroide a livello midollare e in siti extramidollari, conseguenza della grave eritropoiesi inefficace, determina le alterazioni caratteristiche del cranio e del viso e può anche causare assottigliamento corticale e fratture patologiche delle ossa lunghe. Il

grado di eritropoiesi inefficace è il principale fattore dello sviluppo di anemia, mentre l'emolisi periferica dei globuli rossi maturi e la ridotta sintesi di emoglobina sono fattori secondari.

Complicanze e trattamento della TI

Oltre ai sintomi della TI che sono presenti con minore o maggiore entità nelle altre forme di talassemia, i pazienti con TI presentano un numero di complicanze specifiche che sono rare nella talassemia major. La **Figura 1** riporta le complicanze osservate nella talassemia non trattata (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino e coll, 2001).

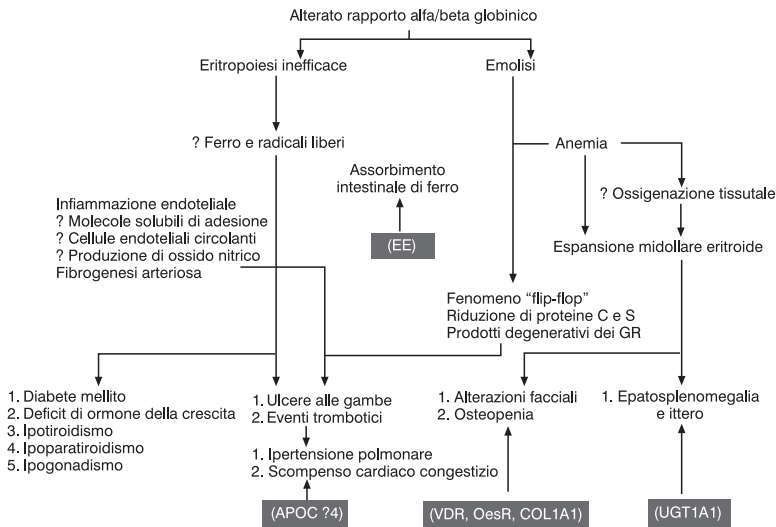


Figura 1: Fisiopatologia della talassemia non trattata e manifestazioni cliniche corrispondenti

Splenomegalia e splenectomia

La splenectomia oggi non è più comune ed è effettuata in genere nella vita adulta. Le principali indicazioni per la splenectomia nella TI sono l'aumento notevole della milza e la riduzione dei livelli medi di emoglobina in assenza di altri fattori intercorrenti come infezioni (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino e coll, 2001; Borgna-Pignatti, Rigon, Merlo e coll, 2003; Galanello, Piras, Barella e coll, 2001). Per quanto riguarda il tipo di intervento chirurgico, l'approccio laparoscopico è sicuro, fattibile ed è preferito alla chirurgia convenzionale, perché minimamente invasivo e può diventare il trattamento di scelta dei pazienti con β -talassemia che richiedono interventi simultanei. Durante la splenectomia, il chirurgo dovrebbe verificare lo stato della cistifellea per valutare la presenza di calcoli ed effettuare anche la colecistectomia se vi sono calcoli (Leandros e coll, 2006).

Calcolosi della colecisti e colecistectomia

La calcolosi della colecisti è molto più frequente nella TI rispetto alla talassemia major a causa della eritropoiesi inefficace e della emolisi periferica. Come la splenectomia laparoscopica la colecistectomia laparoscopica è molto più semplice e fattibile rispetto alla colecistectomia convenzionale (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino e coll, 2001; Borgna-Pignatti, Rigon, Merlo e coll, 2003; Galanello, Piras, Barella e coll, 2001, Leandros e coll, 2006).

Ematopoiesi extramidollare

L'ematopoiesi extramidollare è un meccanismo compensatorio poiché l'attività del midollo osseo aumenta per compensare l'anemia cronica della TI, portando alla formazione di masse tissutali eritropoietiche che si localizzano principalmente nella milza, nel fegato, nei linfonodi, al torace e alla spina dorsale. Queste masse sono evidenziate con la risonanza magnetica per immagini (RMI). Possono causare problemi neurologici come compressione del midollo spinale, paraplegia e masse intratoraciche.

Nel caso di compressione del midollo spinale, la valutazione clinica è fondamentale per una diagnosi precoce e per la prevenzione di complicanze neurologiche irreversibili. RMI è il metodo radiologico di scelta per la diagnosi di masse di ematopoiesi extramidollare e per delimitare l'estensione della compromissione del midollo spinale.

Il trattamento comprende la terapia trasfusionale, come pure la radioterapia e la somministrazione di idrossiurea (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Chehal, Aoun, Koussa e coll, 2003; Castelli, Graziedei, Karimi e Cappellini, 2004; Saxon, Rees, Olivieri, 1998). Il trattamento ipertrasfusionale è indicato per innalzare i livelli di emoglobina, con un programma trasfusionale intenso per un periodo di settimane per ridurre l'eritropoiesi.

Calcoli renali

A causa dell'eritropoiesi inefficace e dell'emolisi periferica i pazienti con TI possono presentare calcoli renali, con

conseguente possibilità di sviluppare idronefrosi e alterazioni renali. Essi dipendono anche da calcoli che bloccano i tubuli renali e spesso i calici. I reni sono frequentemente ingranditi nella talassemia per la presenza di ematopoiesi extramidollare.

Ulcere alle gambe

Le ulcere alle gambe sono più frequenti nei pazienti con TI adulti rispetto a quelli più giovani. Non è chiaro il motivo dell'insorgenza di ulcere. Comunque, una volta che si sono formate sono molto dolorose e difficili da curare, sebbene le trasfusioni regolari di sangue possano dare qualche beneficio nelle forme persistenti. La supplementazione con zinco può essere utile per la guarigione delle ulcere. L'idrossiurea ha qualche beneficio, sia da sola o in combinazione con eritropoietina o fattori di crescita piastrinici. Inoltre, l'uso della camera iperbarica può dare un moderato beneficio poiché l'ipossia tissutale può essere una causa di ulcerazione (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Gimmon, Wexler e Rachmilewitz, 1982).

Trombofilia

I pazienti con TI presentano una predisposizione aumentata alla trombosi rispetto ai pazienti con TM. Questi eventi si manifestano specialmente a livello del sistema venoso determinando trombosi venosa (40%), trombosi della vena porta (19%), ictus (9%), embolia polmonare (12%) e altri (20%). Comunque, i pazienti splenectomizzati presentano un rischio più elevato di trombosi rispetto a quelli non splenectomizzati (Cappellini, Robbiolo,

Bottasso e coll, 2000). (Vedi **Figura 2** – meccanismo trombotico nella talassemia intermedia).

Il trattamento della trombofilia si basa sulla prevenzione e sul trattamento. La prevenzione si effettua con una terapia anticoagulante appropriata prima di un intervento chirurgico o di un'altra procedura ad alto rischio. Il trattamento prevede l'uso adeguato di anticoagulanti secondo le raccomandazioni per gli stati di ipercoagulabilità. La sorveglianza è importante poiché il tromboembolismo gioca un ruolo fondamentale nel determinismo dell'ipertensione polmonare e delle alterazioni delle sezioni destre del cuore (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Taher, Ismaeel, Mehio, Bignamini e coll, 2006; Eldor, Rachmilewitz, 2002; Cappellini, Robbiolo, Bottasso e coll, 2000; Taher, Abou-Mourad, Abchee e coll, 2002).

Ipertensione polmonare e malattia cardiaca congestizia

L'ipertensione polmonare (IP) è prevalente nei pazienti con TI. In uno studio di 110 pazienti con TI (60,9% non trasfusi o raramente trasfusi), 59,1% presentavano IP, che si pensa rappresenti la principale causa di malattia cardiaca congestizia in questo tipo di pazienti (Aessopos, Farmakis, Karagiorga e coll, 2001). Il meccanismo responsabile dell'ipertensione polmonare nella TI non è chiaro.

L'anemia e il sovraccarico non sono frequenti nei pazienti con talassemia major ben trasfusi e chelati, ma queste due condizioni

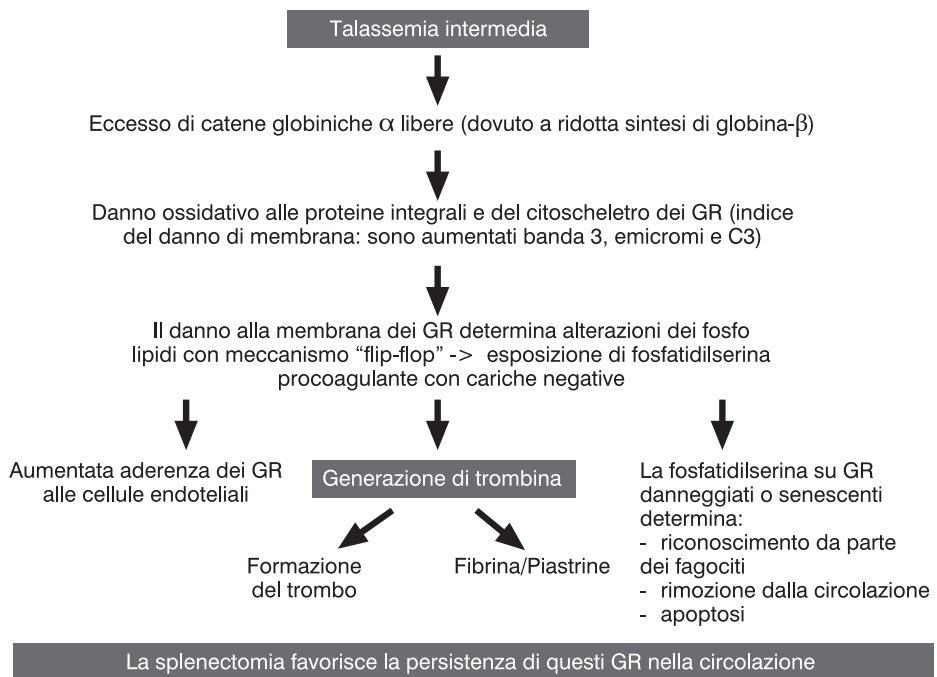


Figura 2: Meccanismo trombotico nella talassemia intermedia.

rappresentano i fattori principali della fisiopatologia dell'ipertensione polmonare. Le trasfusioni regolari e la ferrochelazione sono altresì indicate nei pazienti con TI che sono a rischio di sviluppare ipertensione polmonare. I sartani (Sildenafil) sono stati anche utilizzati con successo per trattare l'ipertensione polmonare, sebbene manchino dati su un numero elevato di pazienti nella TI (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Aessopos, Farmakis, Karagiorga e coll, 2001; Aessopos, Farmakis, Deftereos e coll, 2005).

Epatite

L'epatite dovuta a infezione virale (B e C) è meno frequente nella TI che nei pazienti con TM, poiché le trasfusioni di sangue sono più sporadiche nella TI. Di solito, alterazioni degli enzimi epatici (aumento di ALT e AST) sono osservate frequentemente nei pazienti con TI e dipendono principalmente dal danno degli epatociti causato dal sovraccarico di ferro. Durante la terapia chelante appropriata si osserva spesso la normalizzazione degli enzimi epatici (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino, Marelli e Fiorelli, 2001).

Funzione endocrina

Ipogonadismo, ipotiroidismo e diabete mellito sono abbastanza rari nella TI. Sebbene questi pazienti generalmente presentino pubertà ritardata, essi hanno uno sviluppo sessuale normale e di solito sono fertili. Talvolta, in età avanzata si osserva ipotiroidismo (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino, Marelli e Fiorelli, 2001).

Gravidanza nella TI

Donne con TI possono avere gravidanze spontanee sebbene nel corso della gravidanza si possano verificare complicanze. L'anemia cronica della TI può determinare un aumento di aborti spontanei, parto pretermine e ritardo di crescita intrauterina, mentre le complicanze endocrine dovute ad emosiderosi sono comuni. Il deficit di acido folico è comune nella TI ed è dovuto a scarso assorbimento, ridotto apporto alimentare, o maggiormente ad aumentata richiesta di acido folico a causa dell'iperattività midollare. Durante la gravidanza, è opportuno somministrare acido folico (circa 1 mg/die), ed effettuare terapia trasfusionale per evitare alterazioni emodinamiche (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Nassar, Rechdan, Usta e Taher, 2006).

Sovraccarico di ferro

Come nella TM, i pazienti con TI possono presentare complicanze da sovraccarico di ferro. Comunque, il meccanismo prevalente nella TI è l'incrementato assorbimento intestinale anziché trasfusionale. Il sovraccarico di ferro che ne deriva può

determinare un numero di complicanze gravi come malattia cardiaca, e alterazioni endocrine come diabete mellito ed ipogonadismo (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Weatherall, 2001).

L'inizio della ferrochelazione va valutato in rapporto al ferro in eccesso, al tasso di accumulo di ferro e alla durata dell'esposizione al ferro in eccesso. L'incrementata concentrazione di ferro epatico (LIC) è stata osservata anche con modesto incremento della ferritina sierica (Fiorelli, Fargion, Piperno e coll, 1990). Pertanto, si raccomanda la valutazione diretta della LIC attraverso biopsia o RMI. La terapia chelante dovrebbe essere intrapresa se la LIC è ≥ 7 mg/g peso secco di tessuto epatico (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006).

Osteoporosi (Vedi anche il capitolo sulla osteoporosi)

Nella TI vi è elevata incidenza di osteoporosi a livello vertebrale e delle anche in entrambi i sessi. La gravità aumenta con l'età, ma anche pazienti giovani presentano una ridotta densità minerale ossea a livello spinale rispetto ai soggetti sani della stessa età. Il trattamento consiste nell'uso di bisfosfonati e supplementazione di calcio con periodico controllo della densitometria ossea (Origa, Fiumana e coll, 2005).

Pseudoxanthoma elasticum (PXE)

PXE è un'alterazione rara ereditaria del tessuto connettivo, caratterizzata da degenerazione generalizzata delle fibre

elastiche con espressione fenotipica variabile. Il quadro clinico consiste in manifestazioni cutanee oculari e vascolari; le alterazioni istopatologiche della cute comprendono rigonfiamento, fibre elastiche irregolarmente aggrovigliate e frammentate negli strati profondi del derma reticolare con deposizione secondaria di calcio. Nella talassemia è stata riscontrata questa condizione.

Trattamento clinico della talassemia intermedia

Vi sono diverse opzioni correntemente disponibili per il trattamento di pazienti con TI, compresa splenectomia, terapia trasfusionale, modulazione della produzione di emoglobina fetale e trapianto di midollo osseo (Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino, Marelli e Fiorelli, 2001).

Splenectomia

La splenectomia non è un'opzione frequente di trattamento. Le principali indicazioni per la splenectomia sono ritardo di crescita, o condizioni di salute mediocri, leucopenia, trombocitopenia, aumentato fabbisogno trasfusionale e splenomegalia sintomatica.

La splenectomia prima dei 5 anni di età comporta ad un rischio elevato di infezioni e pertanto non è generalmente raccomandata.

Terapia trasfusionale e ferrochelazione

Sebbene la terapia trasfusionale non rappresenti un approccio di routine nei pazienti con TI, essa può assicurare benefici rilevanti. La decisione di iniziare questa terapia dovrebbe basarsi sulla presenza e sulla gravità dei segni e sintomi di anemia, compreso il ritardo di crescita e dello sviluppo. Poiché il sovraccarico di ferro nella TI è variabile, prima di iniziare la terapia trasfusionale, è necessario effettuare la valutazione della concentrazione del ferro epatico. I pazienti con TI possono trarre beneficio da un regime trasfusionale individuale e su misura, rispetto a quello dei regolari regimi trasfusionali effettuati nella TM, per evitare la dipendenza trasfusionale. L'alloimmunizzazione è un riscontro relativamente frequente nella TI, sebbene il rischio sia ridotto se la terapia trasfusionale viene iniziata prima dell'età di 12 mesi (Pippard, Callender, Warner e Weatherall, 1979; Mourad, Hoffbrand, Sheikh-Taha e coll, 2003; Cappellini, 2005).

Le trasfusioni sono indicate in presenza di:

- alterazioni della crescita nell'infanzia e anemia significativa
- comparsa di alterazioni ossee
- progressiva anemizzazione non attribuibile a cause che si possono risolvere spontaneamente
- evidenza di tendenza clinicamente rilevante alla trombosi
- presenza di ulcere agli arti inferiori
- sviluppo di ipertensione polmonare
- ritardata o scarsa velocità di crescita puberale
- progressivo aumento del volume della milza.

Modulazione di produzione dell'emoglobina fetale

L'aumento della sintesi di emoglobina fetale può ridurre l'anemia e pertanto migliorare lo stato clinico dei pazienti con TI. Sostanze come citosina arabinoside e idrossiurea possono modificare l'eritropoiesi ed aumentare l'espressione dei geni delle catene- γ . L'eritropoietina è efficace ed ha un effetto additivo se somministrata in combinazione con l'idrossiurea. I butirrati sono un gruppo di sostanze ancora in fase sperimentale, non approvati e difficili da assumere. È stata riportata una buona risposta terapeutica; comunque, molti pazienti hanno difficoltà sia per l'assunzione orale sia per la somministrazione endovenosa. È necessaria un'ulteriore valutazione clinica per definire il significato di questo approccio terapeutico (Taher, Ismael e Cappellini, 2006; Karimi, H. Darzi, M. Yavarian, 2005; Dettelbach e Aviado, 1985; Dixit, Chatterjee, Mishra e coll, 2005; Perrine, Ginder, Faller e coll, 1993; Cappellini, Graziedei, Ciceri e coll, 2000; Olivieri, Rees, Ginder e coll, 1997). (Per maggiori informazioni vedi Capitolo 13: Approcci Alternativi al Trattamento della Talassemia).

Trapianto di midollo osseo

Il trapianto di midollo osseo è un trattamento consolidato per la β -talassemia. Sebbene il trapianto di midollo possa determinare la guarigione fenotipica, il grado di successo

dipende principalmente dallo stato di salute e dall'età del paziente. La decisione sull'eleggibilità dei pazienti per il trapianto è complessa e va valutata sia in funzione della qualità della vita che della sopravvivenza attesa per il paziente trapiantato. Questo è particolarmente rilevante nei pazienti con TI specialmente in quelli che hanno una forma lieve di malattia. In pazienti con TI stabile e asintomatica che non richiedono trasfusioni il trapianto di midollo osseo non è indicato.

Raccomandazioni per il trattamento clinico della talassemia intermedia

I due aspetti principali che riguardano il trattamento clinico della TI sono 1) l'approccio e il trattamento delle complicanze nei pazienti adulti con TI e 2) la prevenzione di queste complicanze nei pazienti più giovani. Pertanto sono state proposte delle indicazioni per il trattamento differenziato di pazienti adulti e giovani con TI.

Indicazione di trattamento per pazienti adulti con TI:

- valutazione individuale di ciascun paziente e classificazione in base al rischio
- introduzione di idrossiurea come approccio iniziale appropriato
- terapia trasfusionale e ferrochelazione con desferrioxamina per infusione s.c. e contemporanea somministrazione di corticosteroidi per la protezione da alloimmunizzazione
- aspirina per la prevenzione di ictus, dopo la splenectomia e come trattamento

- anticoagulante per tutta la vita in pazienti con anamnesi di eventi trombotici
- valutazione RMI epatica della concentrazione di ferro (o biopsia epatica se RMI non è disponibile) necessaria per determinare lo stato del ferro epatico prima della ferrochelazione.

Non vi sono linee guida definite per il trattamento clinico della TI nel giovane. Comunque gli autori raccomandano:

- approccio cauto sulla valutazione della splenectomia e rinvio dell'inizio delle trasfusioni se non sono considerate necessarie sulla base delle indicazioni qui riportate
- precoce inizio di terapia trasfusionale e ferrochelante se vi è evidenza di alterazioni della crescita, scarso rendimento scolastico o impatto psicologico secondario alle alterazioni facciali
- follow-up regolare con ecocardiogramma con color doppler per complicanze cardiache e inizio di terapia ai primi segni di malattia per prevenirne la progressione

- follow-up regolare della concentrazione epatica di ferro mediante RMI o biopsia epatica
- scoraggiare fumo, vita sedentaria, uso di contraccettivi o di dispositivi endouterini.

Vedi **Tabella 2** per le indicazioni alla trasfusione e alla splenectomia.

Definizione di β -talassemia/HbE

L'Emoglobina E (HbE) ha il fenotipo clinico di una forma lieve di β -talassemia, ed è più diffusa nel Sud-Est Asiatico, nell'Est della Thailandia e nel Laos. L'interazione di β -talassemia/HbE determina fenotipi talassemici che variano da una condizione sovrapponibile alla talassemia major sino ad una forma lieve di talassemia intermedia (TIF, 2002; Premawardhena e coll, 2005).

Clinicamente la β -talassemia/HbE può essere classificata in tre categorie che richiedono un trattamento clinico specifico.

Indicazioni per la trasfusione

Ritardo di crescita e scarso rendimento scolastico

Condizioni transitorie di stress (gravidanza, infezioni)

Anemia sintomatica

Scopenso cardiaco congestizio + IP

Ulcere arti inferiori

Indicazioni per la splenectomia

Ritardo di crescita o stato di salute mediocre

Leucopenia

Trombocitopenia

Aumento della richiesta trasfusionale

Splenomegalia sintomatica

(Taher, Ismaeel e Cappellini, 2006)

Tabella 2: Indicazioni alla trasfusione e alla splenectomia nella talassemia intermedia

β -talassemia/HbE lieve

I pazienti con β -talassemia/HbE in forma lieve non necessitano di trattamento e non presentano problemi clinici significativi. I livelli di emoglobina possono variare tra 9–12 g/dl. Comunque, è necessaria una diagnosi esatta attraverso la valutazione accurata della morfologia eritrocitaria, dello stato del ferro, dell'elettroforesi dell'emoglobina, per non scambiare questi pazienti con individui affetti da anemia sideropenica o che sono portatori di β -talassemia (TIF, 2002; Premawardhena e coll, 2005).

β -talassemia/HbE moderatamente grave

Questo gruppo comprende la maggior parte dei pazienti con β -talassemia/HbE. La maggior parte dei pazienti ha livelli di emoglobina che rimangono stabili tra 6–7 g/dl. Clinicamente, manifestano sintomi simili alla talassemia intermedia e normalmente non richiedono emotrasfusioni, se non si sviluppano infezioni che aggravano ulteriormente l'anemia. Questi pazienti possono avere altre complicanze, come sovraccarico di ferro, ed in questi casi andrebbe iniziata la terapia ferrochelante. I pazienti di questo gruppo possono presentare riduzione della vita media, ma con un attento monitoraggio e trattamento appropriato hanno una prognosi aperta a lungo termine (TIF, 2002; Premawardhena e coll, 2005).

Complicanze e trattamento della β -talassemia/HbE

Le complicanze dei pazienti con β -talassemia/HbE dipendono dalla gravità della malattia come già indicato. Le peggiori complicanze si verificano nel gruppo ad espressività grave in cui il quadro clinico è simile a quello della talassemia major. Queste comprendono un insieme di problemi legati al sovraccarico di ferro dovuto alla dipendenza dalle trasfusioni (vedi sezioni sulle complicanze della β -talassemia major per ulteriori informazioni).

Risultati e classi di rischio

Il trapianto di midollo osseo (TMO) da fratelli HLA identici è stato utilizzato sempre più frequentemente per la cura delle emoglobinopatie. Dal 1981, è stata acquisita una notevole esperienza clinica con più di 1.500 trapianti di midollo osseo effettuati nei centri di tutto il mondo. Da allora, una serie di fattori – l'uso di ciclosporina, il trattamento più efficace per l'infezione da citomegalovirus, il miglioramento delle tecniche asettiche e l'evoluzione della terapia antibiotica sistemica – hanno portato a un notevole miglioramento dei risultati. (Lucarelli, 1990).

Sono state individuate tre classi di pazienti sulla base dei seguenti fattori di rischio, che hanno un'importanza notevole sui risultati post-trapianto:

- *terapia ferrochelante inadeguata*
- *presenza di fibrosi epatica e*
- *epatomegalia*

I pazienti in Classe I non hanno nessuna delle caratteristiche sopra riportate, i pazienti in classe II ne hanno una o due, e pazienti in classe III presentano tutti e tre i fattori di rischio.

Tra i bambini in classe I con talassemia major trapiantati precocemente nel corso della malattia, le probabilità di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da malattia sono 93% e 91% rispettivamente, con 2% di rischio di rigetto e 8% di rischio di mortalità trapianto-correlata (vedi Figura 1). I pazienti in Classe II,

hanno 87% probabilità di sopravvivenza e 83% di probabilità di sopravvivenza libera da malattia, 3% di rischio di rigetto e 15% di rischio di mortalità non da rigetto (vedi Figura 2), mentre i pazienti in Classe III hanno 79% di probabilità di sopravvivenza, 58% di probabilità di sopravvivenza libera da malattia, 28% di rischio di rigetto e 19% di rischio di mortalità non da rigetto (vedi Figura 3). (I centri di trapianto hanno ottenuto risultati sovrapponibili in pazienti con condizioni cliniche simili (Lucarelli, 1997)). Nel caso dei pazienti in Classe III, l'introduzione di regimi di condizionamento contenenti meno di 200 mg/kg di ciclofosfamide ha determinato diminuzione significativa della mortalità trapianto-correlata, ma con aumento concomitante del rischio di rigetto del trapianto. Tra gli adulti (età >16 anni), la probabilità di sopravvivenza è 66% con 62% di probabilità di guarigione, 35% di probabilità di mortalità da trapianto e 5% di probabilità di tornare alla condizione di talassemia pre-trapianto (vedi Figura 4).

Sulla base di questi risultati, il trapianto di midollo osseo nella talassemia dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti giovani o prima che si sviluppino le complicanze del sovraccarico di ferro. Tuttavia, la decisione definitiva deve basarsi su una stima accurata dei vantaggi e degli svantaggi relativi al trapianto di midollo osseo rispetto alla terapia convenzionale, che impone al medico, al paziente e alla famiglia di valutare il risultato ed i rischi di ciascuno di essi.

Donatori consanguinei HLA compatibili

La possibilità di effettuare il trapianto di midollo osseo è limitata dalla disponibilità di trovare un donatore HLA compatibile. Si può trovare un donatore "compatibile" nell'ambito familiare, ma non è facile considerando che la probabilità di esserlo tra fratelli e sorelle è solo del 25% e, per un paziente con talassemia, queste probabilità variano in rapporto all'estensione della famiglia.

Trapianto da donatore compatibile non correlato

Poiché la maggior parte dei pazienti con talassemia non dispone di un donatore di midollo osseo HLA-compatibile nell'ambito della fratria, vi è interesse per la ricerca di donatore estraneo HLA compatibile. Purtroppo, le complicanze del trapianto da donatore HLA compatibile non correlato sono in genere maggiori rispetto al trapianto da fratello HLA identico. Si spera che con gli ulteriori avanzamenti delle tecniche trapiantologiche, l'incidenza di complicanze possa ridursi a livelli accettabili. Il trapianto da donatore HLA compatibile non correlato nella talassemia ha avuto una discreta applicazione, considerando che, se i donatori hanno un background genetico simile, il risultato può essere migliore (Dini, 1999; Miano, 1998). Tuttavia, questa esperienza finora è limitata.

Trapianto di cellule staminali da cordone ombelicale (CO)

L'uso di cellule staminali (CS) ottenute da sangue del cordone ombelicale raccolte al momento del parto ha riscosso recentemente notevole interesse.

Questo approccio offre diversi possibili vantaggi. In primo luogo, le CS si ottengono facilmente alla nascita, e spesso in quantità sufficiente per il buon esito della donazione – evitando così in seguito la ricerca di un donatore di midollo osseo. In secondo luogo, si è visto che la malattia da trapianto contro l'ospite (GvHD), si presenta in forma meno grave, se le cellule staminali provengono da CO. In terzo luogo, la raccolta di routine di cellule staminali ottenute da sangue del cordone ombelicale provenienti da tutte le nascite potrebbe fornire un bacino più ampio di donatori per il trapianto.

Tuttavia, l'evidenza della riduzione della GvHD utilizzando CS da cordone ombelicale non è certa. In molti casi, la quantità di CS ottenuta è insufficiente per l'attecchimento in un ricevente adulto. Così, mentre il trapianto di CS da cordone ombelicale è stato usato con successo per trattare alcuni pazienti con talassemia (Miniero, 1998), il suo valore assoluto nel trattamento di questa condizione deve essere ancora completamente stabilito.

Chimerismo misto

La persistenza di cellule ematopoietiche residue nel ricevente, definita chimerismo misto, può verificarsi dopo il trapianto di midollo osseo nella talassemia (Andreani, 1996). La riduzione della dose di busulfano o ciclofosfamide per ridurre la tossicità nei regimi di condizionamento, determina dei tassi più elevati di chimerismo misto – fattore di rischio per il fallimento del trapianto.

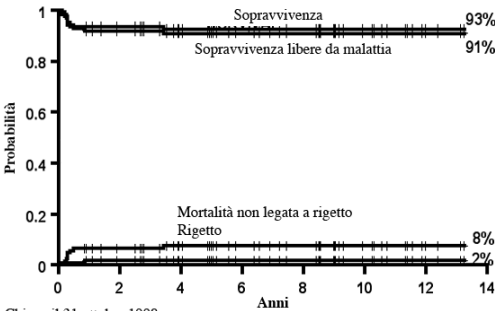
Dati della letteratura dimostrano che i pazienti che hanno presentato attecchimento completo del midollo del donatore non hanno avuto rigetto mentre circa il 29% dei pazienti con chimerismo misto può rigettare entro 2 anni dal trapianto. Tuttavia possono persistere condizioni di chimerismo misto a lungo termine (> 2 anni) dopo TMO. Questa osservazione può avere un impatto significativo sulle nuove strategie del trapianto di midollo osseo nella talassemia.

Follow-up post-trapianto

Il follow-up clinico di TMO post-trapianto è particolarmente importante. Nel corso del primo anno, è essenziale l'accurato monitoraggio dei parametri ematologici per valutare l'attecchimento, delle complicanze infettive e della malattia da trapianto contro l'ospite.

Il follow-up a lungo termine è di particolare interesse per quanto riguarda il monitoraggio delle patologie multi-sistemiche (sovraccarico di ferro, sviluppo puberale, crescita, deficit endocrini) connessi alla malattia iniziale. Numerosi studi indicano che sovraccarico di ferro, epatite cronica, deficit della funzione cardiaca ed endocrina possono essere trattate più facilmente dopo il trapianto, giungendo a volte alla guarigione di organi danneggiati. È assolutamente necessario eliminare l'eccesso di ferro dopo il trapianto attraverso flebotomie ripetute (6 ml/kg di salasso di sangue ogni 14 giorni) (Angelucci 1997).

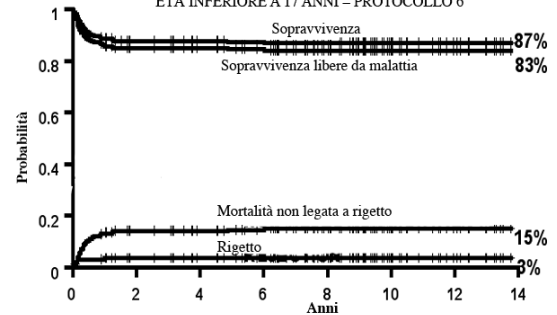
119 PAZIENTI CON TALASSEMIA IN CLASSE I ETÀ INFERIORE A 17 ANNI - PROTOCOLLO 6



Chiuso il 31 ottobre 1998
Analizzato il 31 marzo 1999

Figura 1: Curva di Kaplan e Meier probabilità di sopravvivenza, sopravvivenza libera da evento, rigetto e mortalità non da rigetto in 119 pazienti con talassemia di età inferiore a 17 anni in Classe I.

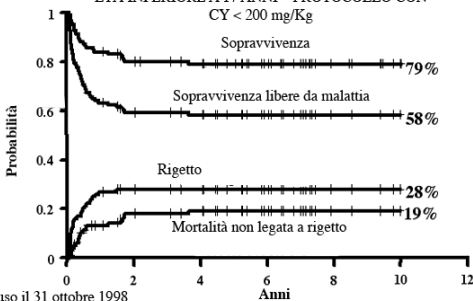
291 PAZIENTI CON TALASSEMIA IN CLASSE 2 ETÀ INFERIORE A 17 ANNI - PROTOCOLLO 6



Chiuso il 31 ottobre 1998
Analizzato il 31 marzo 1999

Figura 2: Curva di Kaplan e Meier probabilità di sopravvivenza, sopravvivenza libera da evento, rigetto e mortalità non da rigetto in 291 pazienti con talassemia di età inferiore a 17 anni in Classe II.

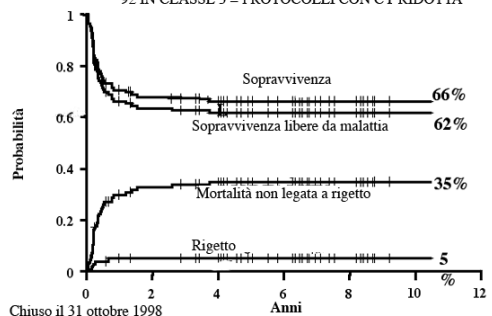
126 PAZIENTI CON TALASSEMIA IN CLASSE 3 ETÀ INFERIORE A 17 ANNI - PROTOCOLLO CON CY < 200 mg/Kg



Chiuso il 31 ottobre 1998
Analizzato il 31 marzo 1999

Figura 3: Curva di Kaplan e Meier probabilità di sopravvivenza, sopravvivenza libera da evento, rigetto e mortalità non da rigetto in 126 pazienti con talassemia di età inferiore a 17 anni in Classe III.

115 ADULTI CON TALASSEMIA 21 IN CLASSE 2 = PROTOCOLLO 6 92 IN CLASSE 3 = PROTOCOLLI CON CY RIDOTTA



Chiuso il 31 ottobre 1998
Analizzato il 31 marzo 1999

Figura 4: Curva di Kaplan e Meier probabilità di sopravvivenza, sopravvivenza libera da evento, rigetto e mortalità non da rigetto in 115 pazienti adulti con talassemia di età superiore a 16 anni.

Oltre al trapianto di midollo osseo – un'opzione disponibile solo per una piccola minoranza di pazienti che hanno un donatore e sono in buone condizioni cliniche – non vi è un trattamento definitivo dei disordini gravi dell'emoglobina. Un altro approccio promettente riguarda l'uso di farmaci in grado di correggere lo sbilanciamento delle catene globiniche nella β -talassemia riattivando i geni globinici fetali.

Modulazione della sintesi di emoglobina fetale

L'emoglobina fetale è la principale globina-non- α umana fino a circa il 6° mese di vita, quando è completamente soppressa ed aumenta la produzione di globina- β . Questo modello è la norma anche quando i geni sono mutati, come nella β -talassemia. Pazienti con β -talassemia che continuano a produrre livelli elevati di globina fetale, come quelli con persistenza ereditaria di emoglobina fetale, hanno un ridotto sbilanciamento delle catene globiniche e un'anemia meno grave.

La stimolazione terapeutica di globina fetale, pertanto, potrebbe dare beneficio a molti pazienti, rendendoli anche trasfusione indipendente.

Numerosi trattamenti, oggi offrono la possibilità di correggere o modulare la patologia di base.

Agenti citotossici

Le osservazioni che la sintesi di emoglobina

fetale è riattivata durante il recupero da una soppressione del midollo osseo dopo l'uso di farmaci citotossici ha focalizzato l'attenzione sul possibile ruolo di agenti citotossici come presidi nel trattamento dei gravi disordini dell'emoglobina. Negli ultimi 20-25 anni sono stati studiati parecchi agenti citotossici che alterano il modello dell'eritropoiesi, inducono l'espressione del gene globinico fetale (γ) incrementando in questo modo il numero di GR contenenti HbF (F-cells), (Pace e Zei, 2006; Fathallah e Atweh, 2006; Gambari e Fibach, 2007).

Gli agenti demetilanti 5-azacitidina e decitabina sono stati somministrati in pochi pazienti con β -talassemia con buone risposte e aumento dei livelli di emoglobina in media di 2,5 g/dl rispetto ai valori basali e prolungando la vita dei pazienti in stadio avanzato. Il potenziale mutagenico e l'instabilità delle formulazioni di 5-azacitidina ne hanno limitato l'uso, ma dosi orali più elevate di decitabina si sono dimostrate efficaci nei babbuini (Lavelle, 2006) e sono in corso studi ulteriori su pazienti selezionati.

L'idrossiurea (HU) è stata studiata in pazienti con HbE/ β -talassemia con moderata riduzione dell'emolisi (Fuchareon, 1996; Zeng, 1995). HU risulta meno efficace nella talassemia intermedia rispetto all'anemia a cellule falciformi. In questa patologia il numero delle crisi dolorose si riduce e lo stato di salute migliora dopo trattamento con HU. La minore efficacia nella talassemia dipende forse dal fatto che gli effetti citostatici dell'HU sono limitati in questa malattia.

Altri agenti

Eritropietina (EPO) aumenta i livelli di emoglobina in alcuni pazienti con TI, eliminando persino l'apporto trasfusionale in alcuni bambini. EPO può essere utile nei

pazienti con livelli ridotti di eritropoietina endogena in rapporto al grado di anemia (Bourantas, 1997; Nisli, 1996 e 1997; Rachmilevitz, 1998; Singer, 2003). EPO migliora la sopravvivenza dei GR e riduce la rapida morte cellulare (apoptosi) provocata dalla precipitazione delle catene globiniche α in eccesso nella β -talassemia (review Silva, 1996; Perrine 2005).

Derivati degli acidi grassi a catena corta

I derivati degli acidi grassi a catena corta inducono l'attività dal promoter del gene globinico fetale, determinando un aumento da due a sei volte di RNAm della globina fetale, specialmente in quei pazienti che hanno una mutazione β^0 -talassemia e livelli di EPO >140mU/ml (Collins e Perrine, review 2005).

Numerosi studi preliminari con composti butirrici per via endovenosa e composti fenilbutirrici per via orale hanno mostrato un aumento sia dei livelli di emoglobina fetale che totale in pazienti con mentre un esiguo numero di pazienti con talassemia major trasfusione dipendenti sono diventati trasfusione-indipendenti con terapia domiciliare per 5-7 anni. L'isobutiramide induce la sintesi di globina fetale e riduce il fabbisogno trasfusionale nella talassemia intermedia e nella talassemia major (Cappellini, 2000; Reich 2000).

Il composto più efficace è il butirrato di arginina, sebbene abbia lo svantaggio di essere somministrato per via endovenosa a causa del suo metabolismo rapido. I derivati orali che hanno una lunga emivita e che stimolano anche la proliferazione delle cellule eritroidi, come l'EPO, entreranno presto in studi clinici (sodio 2,2-dimetilbutirrato) (Boosalis, 2001; review Perrine, 2005). I

derivati dell'acido idroxamico hanno un'elevata attività nei topi transgenici (Cao e Stamatoyannopoulos, 2005).

I meccanismi mediante i quali gli acidi grassi a catena corta stimolano la produzione di globina- γ non sono completamente noti. Alcuni nuovi derivati attivano un complesso repressore e determinano specificatamente l'acetilazione del promoter del gene globinico γ (Mankidy e coll, 2006).

I fenilbutirrati e i butirrati determinano iperacetilazione dell'istone che inibisce la proliferazione cellulare. Il loro impiego nella talassemia richiede un'esposizione limitata (pulse therapy). I butirrati inducono la produzione di globina fetale in circa due terzi di pazienti con mutazioni molecolari differenti e l'aumento dei livelli totali di emoglobina di circa 2-3 g/dl rispetto ai valori basali se somministrati in modo intermittente per evitare gli effetti antiproliferativi (review Perrine, 2005).

Poiché le differenze del metabolismo dei farmaci contribuiscono significativamente alla risposta terapeutica di ciascun farmaco, questo principio vale anche nelle sindromi talasemiche (Wilkerson, 2005). Le nuove generazioni di sostanze che migliorano la sopravvivenza eritroide e possono essere somministrati giornalmente, offrono benefici potenziali significativamente maggiori rispetto ai prototipi di prima generazione.

Terapia combinata

L'induzione farmacologica di emoglobina fetale nei pazienti con talassemia trasfusione dipendente, richiede un'elevata potenza nella induzione della globina fetale riducendo il fabbisogno trasfusionale per permettere la ripresa della eritropoiesi propria del paziente. Al tempo stesso, i livelli elevati di EPO,

promuovono la sopravvivenza delle cellule eritroidi e la disponibilità di ferro per l'eritropoiesi. Pertanto, vi è attesa che alcuni degli agenti usati in combinazione possano indurre effetti sinergici e rendere anche i pazienti con forme gravi di talassemia trasfusione-indipendenti. In studi sperimentali, per esempio, si è osservato che un agente de metilante, usato in combinazione con il butirrato ha attività sinergica, superiore agli effetti additivi (Constantoulakis, 1989).

Un approccio razionale ai trattamenti combinati può essere stabilito sulla base dei livelli di HbF del paziente, emoglobina totale e livelli di EPO (review Perrine, 2005). Si dovrebbero pianificare studi clinici sperimentali per trovare le migliori combinazioni dei farmaci in rapporto allo stato di malattia.

L'idea di ricorrere alla terapia genica per trattare le emoglobinopatie (talassemia e anemia falciforme) è semplice in principio. I globuli rossi (GR) sono continuamente prodotti a livello delle cellule staminali emopoietiche del midollo osseo. Quindi, un trasferimento stabile di una copia normale funzionante di una globina- β nelle proprie cellule staminali attraverso la terapia genica determinerebbe la produzione di globuli rossi normali anziché alterati per tutta la vita. (Nota: non è necessario alcun donatore di midollo osseo).

Il numero sempre maggiore di scoperte e di progressi in campo tecnologico nella terapia genica negli ultimi 20 anni, e specialmente dal 2000, significa che la terapia genica per le emoglobinopatie, rappresenta una concreta possibilità in un futuro non troppo lontano.

Nel 1987, un gruppo coordinato da Frank Grosfeld ha scoperto il principale regolatore della famiglia dei geni della globina- β , noto come "locus control region" (LCR). È stato dimostrato che il legame dell'LCR a gene β globinico, rende il gene capace di attivarsi e di produrre un livello di globina- β sufficientemente elevato tanto da avere effetto terapeutico nell'ambito di un programma di terapia genica (Levings e Bungert, 2002; Stamatoyannopoulos, 2005).

L'introduzione stabile di LCR-globina- β mediante la terapia genica nei pazienti attraverso l'inserimento di un retrovirus determina uno splicing permanente o l'integrazione del DNA nella CS che è mantenuta per tutta la vita mediante la

terapia genica. Inoltre il protocollo per la terapia genica impiega una procedura "ex vivo". Le CS sono isolate dal midollo osseo del paziente e trasdotte con il vettore retrovirale LCR-globina- β . Le cellule corrette sono poi reinfuse al paziente che nel frattempo è stato sottoposto a chemioterapia (come nel caso di un ricevente trapianto di midollo osseo) per ottenere la distruzione del midollo osseo malato (Persons e Tisdale, 2004).

Recenti studi con vettori retrovirali del gene LCR-globina- β condotti sul topo MoLV e usando una procedura ex vivo in modelli animali hanno dato risultati soddisfacenti. Comunque, le unità LCR-globina- β incorporate in questo sistema di vettori non erano in grado di produrre un livello consistente e sufficientemente elevato di globina- β per avere validità terapeutica (Antoniou e Grosfeld, 1999). Un impulso ulteriore si è avuto nel 2000, quando Sadelain nel suo laboratorio ha sperimentato una unità LCR-globina- β con una classe di retrovirus noti come vettori lentivirali HIV (LV) (Figura 1; May e coll, 2000). Sadelain ha dimostrato per la prima volta che il vettore LV può realmente trasportare una quantità di gene maggiore e più efficiente per la terapia genica legata ai 3 elementi più potenti del LCR (HS2, HS3, HS4), e che l'applicazione di questo vettore in una procedura di trapianto di midollo osseo ex vivo potrebbe curare definitivamente o migliorare la condizione di β -talassemia in modelli murini (May e coll, 2000; Rivella e coll, 2003). Da allora numerosi gruppi negli Stati Uniti e in Europa hanno realizzato la propria versione di un vettore LV per LCR-globina- β gene (Persons e Tisdale, 2004; von Kalle e coll, 2004; Sadelain e coll, 2006). La versione più piccola del vettore LV LCR-globina- β ha incluso soltanto gli elementi HS2 e HS3 del LCR.

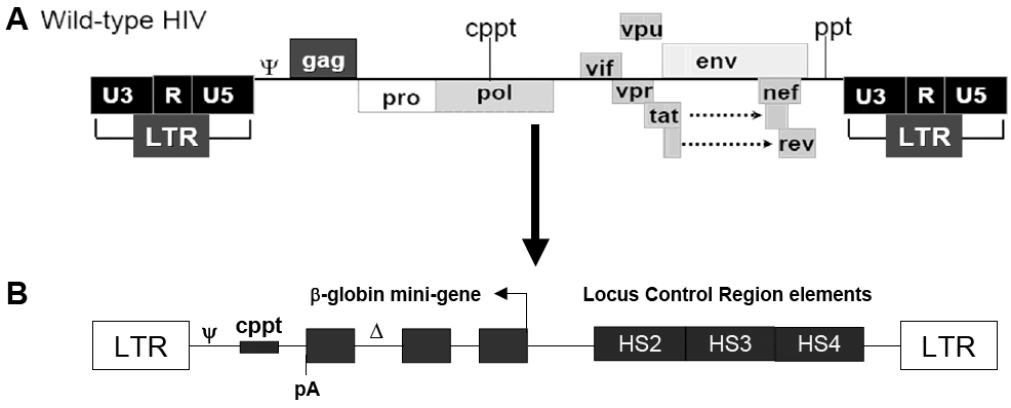


Figura 1: Vettore lentivirus che contiene l'unità per la terapia del gene β -globinico derivato dal virus HIV (wild-type).
A. Struttura e organizzazione del gene del virus HIV.
B. Sostituzione dei geni normali del virus HIV con l'unità per la terapia genica β -globina che rappresenta il vettore lentivirale.
Note: sono state impiegate le combinazioni degli elementi LCR HS2/HS3/HS4 o HS2/HS3.

In tutti questi casi, i ricercatori hanno trovato una buona efficacia nella riduzione della malattia nei modelli murini con β -talassemia o con anemia falciforme. In aggiunta alcuni studiosi hanno visto che, in condizioni di laboratorio, la transduzione di CS umane (derivate dal midollo osseo di pazienti con β -talassemia major) con il vettore LV gene LCR-globina- β può correggere lo sbilanciamento della catena globinica nei globuli rossi (Persons e Tisdale, 2004; Sadelain e coll, 2006; von Kalle C e coll, 2004; Roselli e coll, 2006).

Ulteriori problemi che devono essere chiariti per migliorare sia l'efficacia che la sicurezza del vettore LV comprendono: (i) la riproducibilità della funzione del vettore; fino ad oggi vi è una variabilità significativa

nell'espressione del gene LCR β -globinico (incluso la sua completa trasformazione), che dipende dal sito dove il vettore LV si è integrato con il DNA della CS (vedi May e coll, 2000; Miccio e coll, 2006; Han e coll, 2007); (ii) mutagenesi inserzionale: l'integrazione del vettore LV nel DNA della CS ha la potenzialità di distruggere la funzione del gene della cellula ospite provocando in casi estremi, una evoluzione leucemica (von Kalle C e coll, 2004), come è stato osservato in studi clinici che usano vettori retrovirali per la terapia genica nella immunodeficienza combinata grave X-linked (SCID-X1; vedi Nienhuis e coll, 2006).

Alcuni ricercatori hanno inoltre incluso l'elemento HS4 del LCR della globina- β di pollo nel loro vettore LV per cercare e

"isolare" l'unità del gene LCR-globina- β , che ha portato a un certo miglioramento nella riproducibilità della funzione (Persons e Tisdale, 2004; Von Kalle C e coll, 2004; Sadelain e coll, 2006). In aggiunta è stato dimostrato che l'elemento CHS4 può servire a proteggere i geni ospitati nella CS dalla interferenza dell'unità LCR-globina- β e quindi migliorare il profilo di sicurezza, sebbene questo ancora deve essere chiaramente dimostrato.

È in corso uno studio clinico per le emoglobinopatie nel 2006 in fase I/II. Lo studio è stato condotto da Philippe Leboulch a Parigi con l'intento di trattare 5 pazienti con β -talassemia major e 5 con anemia falciforme di età compresa fra 5-35 anni. Il protocollo, come atteso, coinvolge un approccio "ex vivo", con pazienti che ricevono un programma di condizionamento chemioterapico mieloablativo con Busulfano per distruggere il midollo osseo autologo malato (Bank e coll, 2005). Alla fine del 2006, sono stati trattati 2 pazienti con β -talassemia major. È troppo presto ancora per sapere se vi sono i benefici attesi.

Lo studio non è privo di controversie, dovute soprattutto all'uso di un programma di condizionamento chemioterapico mieloablativo come parte del protocollo il cui successo è ancora da verificare rispetto ai risultati correntemente raggiunti con un trapianto di midollo osseo da donatore compatibile.

Noi attendiamo l'inizio di questi studi, come pure l'inizio di studi clinici futuri con il vettore LV con un profilo più elevato di efficacia e sicurezza.

Perché il supporto psicologico è così importante?

È ormai universalmente noto che la talassemia, come le altre malattie croniche, ha importanti risvolti psicologici. Il modo in cui la famiglia e il paziente convivono con la malattia e il suo trattamento avrà un'influenza determinante sulla sua sopravvivenza e sulla qualità di vita. Senza la conoscenza e l'accettazione della malattia e delle sue implicazioni da parte dei pazienti e della famiglia, le difficoltà legate alla dipendenza dalle trasfusioni e dalla terapia chelante per tutta la vita non saranno affrontate, portando ad un aumentato rischio di complicanze e ad una ridotta sopravvivenza. Un ruolo chiave per i medici e gli altri operatori sanitari impegnati in questo settore di cura, consiste nell'aiutare i pazienti e le famiglie ad affrontare le problematiche complesse del trattamento mantenendo sempre un atteggiamento positivo.

L'aderenza al trattamento è fondamentale, ma l'accettazione della propria condizione da parte del paziente rappresenta un elemento essenziale per avere uno sviluppo normale dall'infanzia all'età adulta.

Il contatto mensile con il centro locale di talassemia fin dai primi anni di vita permette ai medici e agli altri operatori sanitari di essere il punto di riferimento per lo stato di salute complessivo del paziente nelle sue attitudini generali e nel sentirsi bene. Inoltre, questa regolare interazione fornisce anche a tutta l'equipe medica e, in particolare al medico che cura il paziente, una buona opportunità per promuovere lo sviluppo

fisico, emozionale e sociale del paziente assumendo, in questo modo, molte delle caratteristiche del tradizionale medico di famiglia come "guardiano" del completo benessere del paziente. Il successo del trattamento della talassemia è basato sull'intento principale di stabilire un'alleanza terapeutica tra tutti gli operatori sanitari del centro di cura e il paziente per tutto il decorso della malattia. A causa della formazione medica basata sull'obiettività e sulla malattia, alcuni medici hanno difficoltà a condividere le esigenze psicologiche derivanti dal trattamento delle malattie croniche ereditarie. Questo può risultare più difficile per i medici perché i pazienti con talassemia spesso esprimono forti sentimenti negativi che possono ostacolare la comunicazione. Inoltre, dopo molti anni di cure, i pazienti e la famiglia sono spesso più informati della malattia rispetto ai sanitari non specialisti, cosa che ad alcuni di loro fa percepire il proprio ruolo sottovalutato. Considerati insieme, tutti questi fattori possono rendere estremamente difficile la possibilità di mantenere una comunicazione franca e adeguata che invece è fondamentale per convivere con la talassemia.

La psicologia delle malattie croniche ereditarie

Ogni malattia genetica implica, a prescindere dalla sua eziologia, un senso di colpa. Questa condizione può interferire con il rapporto genitore-figlio. Poiché le manifestazioni cliniche si sviluppano nel primo anno di vita, la malattia può avere anche un impatto negativo sul rapporto genitore-bambino. Inoltre, il trattamento è complesso

emotivamente, poiché sia la terapia trasfusionale sia la terapia chelante richiedono procedure invasive ripetute e visite continue in ospedale.

La malattia cronica è una fonte notevole di aspetti emozionali che condizionano la vita del paziente a tutte le età, e si intensificano ad ogni fase specifica dello sviluppo. I pazienti possono sentirsi diversi, limitati o isolati. Il loro stato psicologico può passare rapidamente dalla depressione all'aggressività e viceversa. Gli operatori sanitari devono essere preparati a questi cambiamenti e devono aiutare il paziente, con molta sensibilità, a trovare la condizione della loro "propria normalità" da cui si svilupperanno i diversi temperamenti della vita adulta.

Inoltre, un buon trattamento facilita lo sviluppo personale e il raggiungimento di obiettivi nella vita mentre la cura inadeguata rende questo sviluppo difficile e imprevedibile.

Comunicazione tra operatori sanitari e pazienti

Gli operatori sanitari dovrebbero cercare per quanto possibile di:

- Ascoltare ed essere interessati alle esperienze emozionali e reali del paziente
- Accettare e rispettare i punti di vista del paziente, ed essere sensibili anche nell'ascoltare le comunicazioni personali
- Condividere, mostrando di comprendere i sentimenti positivi e negativi del paziente
- Capire non semplicemente a livello

intellettivo ma anche emotivo

- Mantenere le distanze, dando aiuto e sollievo, ma considerando sempre il proprio ruolo di medici.

La buona relazione con il medico è estremamente utile per il paziente per affrontare meglio la talassemia e mantenere un senso di equilibrio. Tutto questo può essere estremamente gratificante per il medico, sia in termini di risultati clinici che emozionali. Se il medico riesce a stabilire un dialogo costante, può trovare spesso nei pazienti con talassemia delle risorse di gran lunga superiori a quelle dei loro coetanei nell'affrontare le grandi sfide della vita come la nascita/la morte, l'amore/la solitudine e le possibilità/i limiti.

La cura per uno sviluppo "normale"

L'ambiente e il metodo della comunicazione sono importanti durante tutto il decorso della malattia, ma rappresentano pietre miliari fondamentali e cruciali nell'esperienza dei "pazienti" e dei "genitori". Al momento della diagnosi e durante il primo periodo la comunicazione avviene con i genitori, ma il bambino deve essere coinvolto prima possibile. Dall'età di tre anni a cinque anni, i piccoli pazienti cominciano a porre domande cruciali sulla durata delle cure e sulla possibilità di guarigione. Le risposte devono essere date con sensibilità e onestà. Durante l'adolescenza sono raccomandati interventi separati con il paziente e con i genitori, mentre nell'età adulta è essenziale la comunicazione con il paziente.

La comunicazione della diagnosi

Come semplificazione, è opportuno focalizzare la comunicazione della diagnosi poiché rappresenta il momento naturale di inizio dell'intero percorso della malattia e può incidere in maniera permanente (positiva o negativa) sulla relazione terapeutica.

Per stabilire un colloquio ideale dovrebbero essere considerati i seguenti punti:

- L'ambiente scelto e il tempo dedicato devono assicurare un'atmosfera che sosterrà speranze senza deludere o deprimere.
- Il medico deve parlare della diagnosi con i due genitori insieme dando loro il tempo necessario per ascoltare tutto quello che riguarda la malattia e per rispondere alle loro domande.
- L'informazione deve essere sincera, completa e ripetuta tutte le volte che sarà necessario. Il peso delle emozioni negative può essere così grande che i genitori, dopo il colloquio, possono apparire confusi anche se hanno ricevuto informazioni complete più di una volta.
- Nei mesi successivi alla diagnosi, la discussione va ripresa con la stessa accuratezza del primo colloquio e preferibilmente con lo stesso medico per mantenere la continuità.

La stessa attenzione al dialogo deve essere adottata in ogni preciso momento, per supportare meglio il paziente e/o i genitori a seguito di un'informazione dolorosa.

Impatto psicologico dell'anemia e della terapia trasfusionale

L'anemia causerà al paziente la sensazione di debolezza e vulnerabilità. Mantenendo un livello adeguato di emoglobina con una terapia trasfusionale ottimale (vedi Capitolo 2: Terapia Trasfusionale nella β -Talassemia Major) si eliminano questi sintomi e si attenua nel paziente la paura della morte. Comunque, la riduzione dell'emoglobina durante l'intervallo trasfusionale può determinare la ricomparsa della sintomatologia. Tutto questo conferisce ai pazienti una sensazione di precarietà e di dubbi sulle loro capacità fisiche. Inoltre, a causa del rischio di malattie trasmesse con le trasfusioni, i timori di essere infettati sono sempre presenti e possono essere notevoli per motivi reali (alto rischio di trasmissione) o dovuti allo stato emotivo del paziente. Questo aspetto favorisce l'atteggiamento di ambivalenza verso il trattamento.

In ogni caso, la necessità delle trasfusioni periodiche attesta che l'energia vitale proviene da altre persone, e implica dipendenza. Questa terapia non conferisce la guarigione; essa compensa soltanto l'anemia come una "toppa" mensile, determinando benessere ma anche (sebbene sicura da infezioni) sovraccarico di ferro che renderà necessarie ulteriori cure per tutta la vita. Questo insieme di vantaggi e svantaggi delle trasfusioni trova un riscontro parallelo con le reazioni psicologiche dei pazienti al trattamento.

Aspetti psicologici	Chelazione sottocute	Chelazione orale
Aggressività	+	-
"Toppa"	+	+
Alterazione dell'immagine corporea	+	-
Impegno giornaliero	+	+
Sentirsi diverso	++	+
Impossibilità di verifica	+	+
Impegno costante	+	+

Tabella 1

I pazienti politrasfusi possono avere sia sentimenti positivi come la gratitudine di ricevere la vita sia negativi come la paura e la rabbia per essere stati danneggiati.

- L'efficacia della terapia non può essere controllata rapidamente e direttamente dal paziente. Così la compliance è in funzione della fiducia; cioè, riflette la qualità del rapporto tra il personale sanitario e il paziente e la fiducia nei benefici a lungo termine.

Aspetti psicologici della terapia chelante

Il personale sanitario deve avere molta familiarità con gli aspetti emozionali della chelazione poiché la compliance alla terapia determina la prognosi (vedi **Tabella 1**).

In generale la chelazione necessita di un supporto psicologico, poiché:

- La ferrochelazione non cura ma piuttosto tratta le complicanze di un'altra terapia (la trasfusione) come la "toppa di un'altra topa".
- Analogamente alla trasfusione fa ricordare la malattia ma, ancora di più, tutti i giorni.
- La chelazione ottimale inizia durante il primo anno di vita.

Chelazione sottocutanea

Il trattamento parenterale implica un piccolo atto di violenza, diretto a se stessi o inflitto da qualcuno che il paziente ama. La puntura dell'ago sulla pelle causa un danno all'immagine corporea. Il paziente può sentirsi "pieno di buchi come un colabrodo". La durata e le limitazioni al movimento, derivanti dall'uso della pompa, danno l'idea di essere diversi e limitati.

I genitori possono:

- Non avere ancora superato lo shock della diagnosi. La somministrazione dell'infusione può essere dolorosa poiché

essi si sentono responsabili del disagio del figlio.

- Usare la chelazione come strumento di controllo solo quando il figlio diventa adolescente.

I pazienti possono:

- Adottare atteggiamenti di completo rifiuto, sentendosi "torturati" invece che curati.
- Utilizzare tutte le occasioni o le scuse per tralasciare l'infusione giornaliera.
- Utilizzare ripetutamente gli stessi punti di iniezione cercando di limitare il danno all'immagine corporea.

I medici possono:

- "Contrattare" con il paziente, prescrivendo la desferrioxamina con frequenza ridotta, più per motivi psicologici che per una razionale valutazione del bilancio del ferro.
- Incoraggiare tacitamente la non compliance al trattamento per evitare situazioni psicologiche negative.

Mentre la motivazione che sta alla base di queste reazioni è generalmente un desiderio di fornire aiuto al disagio del paziente e farlo stare meglio, gli effetti a lungo termine di un simile comportamento sono dannosi per la salute fisica ed emotiva del paziente.

Chelazione orale

La somministrazione orale semplifica notevolmente molti aspetti pratici del trattamento chelante con desferrioxamina. Per alcuni pazienti (e per alcuni operatori sanitari), passare alla chelazione orale può sembrare "la soluzione ad ogni problema". Infatti, comunque, la chelazione orale risolve soltanto gli aspetti connessi alla infusione parenterale e il conseguente danno per

l'immagine corporea. I pazienti che assumono chelanti orali devono ancora affrontare giornalmente la sensazione di essere diversi e per alcuni di essi l'impatto del trattamento rimarrà pesante per cui anche con la chelazione orale sarà difficile mantenere una compliance adeguata.

Raccomandazioni:

- Definire e risolvere gli aspetti pratici della chelazione ottimale (vedi Capitolo 3: Sovraccarico di Ferro).
- Evitare di giudicare, rimproverare o minacciare il paziente.
- Dare la giusta attenzione agli aspetti psicologici, poiché sottostimarli sminuisce l'efficacia del rapporto medico-paziente e incrementa l'insuccesso delle terapie.
- Sentirsi coinvolti nel supporto, piuttosto che limitarsi semplicemente a insistere o a prescrivere.
- Favorire il cambio di gestione dal genitore al paziente prima possibile. Molti pazienti con talassemia possono iniziare ad assumere il controllo del loro programma terapeutico dall'età di sei anni. L'inizio precoce dell'autogestione limita l'iperprotezione e stimola l'autonomia del piccolo paziente. Essa dà anche sollievo ai genitori e alla fine migliora la qualità di vita di tutta la famiglia.
- Incoraggiare i pazienti a sentirsi soddisfatti per il raggiungimento dei risultati terapeutici.
- Ricordare che l'ottima compliance protratta nel tempo stimola le capacità e la fiducia in se stessi ed è un fattore positivo fondamentale per mantenere il benessere emotivo.

Complicanza	Trattamento gravoso	Influenza sulla vita quotidiana	Sensazione di differenza	Dipendenza	Sensazione di danno	Paura della morte
Ipogonadismo	+++	++	+++	+	++	-
Ipotiroidismo	+	-	+	-	++	-
Iparatiroidismo	++	++	+	+	++	-
Osteoporosi	++	++	++	+	++	-
Diabete	+++	+++	+++	+++	++	+
Cardiopatía	+++	+++	+++	++	+++	+++
Epatite	-/+++	++	++	+	+++	+

Tabella 2

Impatto psicologico delle complicanze

Durante l'adolescenza e l'età adulta si possono verificare diverse complicanze. Le implicazioni psicologiche di queste complicanze riguardano la loro entità piuttosto che il loro inizio. In genere le complicanze asintomatiche non richiedono interventi medici e non interferiscono pesantemente con la qualità della vita. Comunque quando si verifica una complicanza grave come la cardiopatia e il diabete, il paziente attraversa un periodo di riaggiustamenti psicologici. Egli deve integrare le speranze, l'entusiasmo e i desideri tipici della gioventù con una condizione fisica alterata e con malattie tipiche degli anziani. Una situazione simile, senza un supporto psicologico adeguato può far sentire il paziente "malato senza speranza", facendolo rinunciare alla salute e a continuare le cure.

La **Tabella 2** evidenzia l'impatto delle complicanze più comuni (dallo stadio moderato/grave) sullo stato emotivo del

paziente. A differenza del passato, i recenti progressi nella terapia ferrochelante hanno determinato un notevole miglioramento nella sopravvivenza, nel prevenire la malattia cardiaca acuta, e generalmente nel migliorare la qualità della vita dei pazienti. L'equipe medica deve mantenere una prospettiva positiva e dare sempre speranza al paziente.

Anche nei casi molto gravi è possibile occuparsi della sofferenza condividendo e lavorando insieme per trovare il modo di accettare e risolvere le nuove limitazioni imposte da una determinata condizione.

Opportunità per il paziente adulto

Se la malattia è completamente compensata le condizioni fisiche permettono al paziente con talassemia di avere le normali opportunità nella vita adulta senza restrizioni o limitazioni. Anche in questa condizione ideale, comunque, a livello psicologico, il giovane adulto con talassemia può avere maggiori difficoltà rispetto ai coetanei

nell'affrontare i problemi della vita adulta, particolarmente quelli che implicano indipendenza e responsabilità.

Iniziando un nuovo lavoro o una relazione sentimentale importante possono aumentare i sentimenti di inadeguatezza e fragilità. Talvolta si verifica una crisi emotiva e può essere necessario il supporto psicologico. Il personale medico che ha in cura il paziente dovrebbe cercare e di risolvere insieme al paziente le difficoltà che incontra, per quanto riguarda la fragilità, sensibilità, e stimolando le sue risorse. Gli errori più comuni da parte degli operatori sanitari sono l'iperprotezione o il disinteresse. D'altra parte dovrebbero essere adoperati anche accorgimenti per prevenire intrusioni nella vita privata del paziente.

Riassunto degli obiettivi psicologici

In termini di supporto psicologico del paziente, gli operatori sanitari dovrebbero:

- Fornire informazioni che favoriscono la comprensione della malattia
- Aiutare i pazienti e i genitori a parlare ed esprimere i loro stati d'animo sulla malattia
- Aiutare il paziente ad accettare la malattia e a prendersi cura di se stesso
- Mantenere speranze realistiche
- Facilitare un normale stile di vita e incoraggiare l'autostima
- Favorire lo sviluppo completo del paziente verso la vita adulta.

Per poter realizzare questi obiettivi, gli operatori sanitari devono essere:

- Competenti sugli aspetti psicologici di avere e di dover curare una malattia genetica
- Aggiornati sullo sviluppo psicosociale normale dall'infanzia all'età adulta
- Sensibilizzati verso i problemi peculiari di questa malattia cronica ereditaria
- Disponibili a seguire e ad appoggiare il paziente nel corso della vita.

È chiaro che non è possibile per un medico fornire quest'ultimo supporto se l'organizzazione del sistema sanitario non gli dà l'opportunità di prendersi cura del paziente per un lungo periodo di tempo. La rotazione dei medici esperti in reparti differenti, può seriamente minare lo stato psicologico di benessere del paziente, la terapia e la prognosi. Un appropriato supporto psicologico pertanto non solo richiede medici competenti e motivati, ma presuppone anche una struttura ben organizzata in grado di potere assicurare cure ottimali e complete.

Stile di vita

Se la malattia viene curata in maniera ottimale, un soggetto affetto da talassemia major può avere uno stile di vita normale ed un regolare sviluppo fisico ed emotivo dall'infanzia alla vita adulta, inclusa la possibilità di procreare.

L'equipe medica che ha in cura il paziente dovrebbe promuovere questa progressione aiutandolo a ridurre, per quanto possibile, l'interferenza della malattia sulla vita personale e sociale. Se la malattia non può essere trattata con appropriati protocolli trasfusionali le difficoltà per un normale stile di vita dovrebbero essere tenute in conto con un approccio realistico ma positivo, basato sull'informazione e sull'incoraggiamento al paziente rivedendo le limitazioni nel tempo e il programma di trattamento.

Dal punto di vista pratico il medico dovrebbe:

- Effettuare un programma trasfusionale e chelante in modo tale da ridurre l'impatto sulle normali attività quotidiane
- Essere consapevole degli aspetti psicologici particolari di questa patologia cronica sulla salute (vedi Capitolo 15: Supporto Psicologico nella Talassemia).

Riservatezza vs apertura

Il paziente ha il diritto di decidere se, quando, e con chi parlare della propria malattia.

Questo diritto dovrebbe essere prevalente rispetto ad altri punti di vista (es. dei genitori, dei parenti, della scuola, dell'ospedale, degli uffici pubblici).

L'equipe medica deve:

- Assicurare la riservatezza dell'identità e dei dati del paziente in ogni circostanza cercando di rispettare le norme legislative di tutela della privacy se non sono in contrasto con i diritti del paziente.
- Aiutare i genitori ad essere precocemente consapevoli dei problemi legati alla malattia (ad es. suggerendo ai genitori, assieme al bambino sin dall'età di 6 anni, di informare la scuola sulla condizione del figlio affetto da talassemia).
- Aiutare il paziente a formarsi una posizione realistica e bilanciata tra l'essere sincero e l'essere riservato riguardo la malattia.

Scuola

Se i livelli di emoglobina del paziente sono mantenuti vicini ai valori raccomandati in questo libro, non dovrebbe riscontrarsi nessuna interferenza con il rendimento scolastico. Se si permette che i livelli di emoglobina si riducano eccessivamente, il paziente può avere difficoltà a scuola. Comunque la variabilità individuale è ampia. Sebbene la normale programmazione

dell'emotrasfusione e del follow-up richiede un certo numero di assenze, queste non dovrebbero essere così numerose da influire sul rendimento scolastico.

Casa

I pazienti splenectomizzati dovrebbero essere avvisati sul rischio di avere animali domestici a casa, a causa della possibilità di morsi con aumentato rischio di setticemia (*Capnocytophaga canimorsus*). Ulteriori misure preventive sono necessarie in alcune aree geografiche per la presenza di uno specifico rischio infettivo (vedi per es. la Pythiosis in Tailandia nel capitolo sulle infezioni). I pazienti con epatite virale in fase attiva o con altre infezioni virali, dovrebbero prendere delle precauzioni generali per ridurre o prevenire il rischio di trasmissione ai familiari.

Lavoro

In generale, è importante per i pazienti avere un atteggiamento positivo nei riguardi della capacità lavorativa.

Un problema frequente nelle malattie croniche è la tendenza all'iperprotezione da parte di tutte le persone coinvolte (genitori, personale sanitario, associazioni di pazienti e lo stesso paziente). Questa può essere utile quando le possibilità di cura sono limitate e le condizioni fisiche del paziente sono mediocri. Comunque i pazienti ben trattati di solito, non hanno difficoltà nell'attività lavorativa come conseguenza diretta della malattia.

Secondo in alcuni paesi, la talassemia può essere riconosciuta come causa di un certo grado di invalidità, con conseguenti benefici e facilitazioni per eventuali attività lavorative. Tutto questo può aiutare il paziente e la famiglia da un punto di vista economico, ma bisogna evitare che questi diritti interferiscano con un atteggiamento positivo verso la normalità, l'autostima e l'abilità lavorativa (vedi Capitolo 15: Supporto Psicologico nella Talassemia). La malattia cardiaca sintomatica e l'osteoporosi possono causare difficoltà ai pazienti nell'eseguire certi sforzi fisici e bisogna fare attenzione per limitare le attività a rischio.

Vita sessuale e riproduttiva

Le differenze nell'aspetto fisico (caratteristiche facciali, altezza, colorito cutaneo) possono pregiudicare la sicurezza di sé e la partecipazione alla vita sociale. Nell'adolescenza, l'assenza o il ritardo dello sviluppo sessuale è vissuto dai pazienti come particolarmente frustrante. Il trattamento specifico e tempestivo dell'ipogonadismo limita questi effetti. L'essere portatore di un'infezione virale crea ulteriori difficoltà nel comportamento sessuale.

Il generale miglioramento dello stato di salute dei pazienti con talassemia, specialmente di quelli che vivono nei paesi industrializzati

significa che ora è possibile avere dei figli con gravidanze spontanee o indotte. L'atteggiamento dei pazienti verso la genitura può variare da inutili sentimenti di inadeguatezza psicofisica sino a una sottovalutazione dei rischi e delle difficoltà connesse. Il medico dovrebbe aiutare il paziente e il partner a raggiungere una condizione di equilibrio. La decisione di indurre la gravidanza farmacologicamente può essere difficile, dovendo prendere in considerazione le aspettative della paziente e del suo partner, i rischi connessi alla gravidanza e la prognosi della paziente a lungo termine. È necessaria una consulenza dettagliata per affrontare questi problemi in maniera delicata ma esauriente.

Trattamenti di routine

Vaccinazioni

Non ci sono ragioni nella talassemia per evitare o ritardare le vaccinazioni obbligatorie raccomandate

Le vaccinazioni facoltative per i pazienti con talassemia sono discusse nel capitolo sulle infezioni.

Cure dentarie

I pazienti che non sono trasfusi, o non sono adeguatamente trasfusi o iniziano le trasfusioni in un periodo più tardivo dopo la diagnosi possono avere delle malformazioni alle ossa facciali dovute all'espansione midollare. Queste alterazioni possono pregiudicare la crescita dei denti e causare malocclusione. La cura ortodontica può essere efficace nel migliorare la funzione

masticatoria e/o nel correggere un aspetto dentario inestetico. Le cure ortodontiche devono essere intraprese considerando le peculiari caratteristiche della malattia ossea nella talassemia, per prevenire instabilità o perdita dei denti. Occorre tener conto anche del grado di osteoporosi, dello stato dell'osso mascellare nel programmare un trattamento specifico.

Viaggi

Viaggiare comporta un certo grado di rischio, che aumenta se il paziente non può ricevere un trattamento adeguato da parte di esperti. Se un paziente sta per recarsi in un paese lontano, è di vitale importanza stipulare un'assicurazione di viaggio adeguata, di modo che se si sviluppa una complicanza seria, possa essere riportato a casa immediatamente, potendo usufruire di tutta l'assistenza medica necessaria. Se il paziente programma un viaggio, il medico dovrebbe, per quanto possibile, dare informazioni sull'ospedale più vicino con esperienza sul trattamento della talassemia. Come ogni viaggiatore, il paziente dovrebbe inoltre avere informazioni dettagliate sui rischi infettivi nelle nazioni che sta per visitare, ed effettuare in anticipo vaccinazioni appropriate e profilassi. Occorre particolare attenzione alle aree di prevalenza della malaria.

Trasfusioni

Idealmente, un paziente deve essere trasfuso sempre nello stesso posto. I viaggi e la terapia trasfusionale devono essere organizzati in modo che il paziente non abbia bisogno di trasfusioni durante il viaggio, particolarmente qualora si rechi in aree dove il supporto trasfusionale possa comportare un rischio elevato di infezione.

Chelazione

È consigliabile organizzare viaggi e vacanze in modo da non interferire con una regolare chelazione. Il personale medico non deve indulgere in un atteggiamento pietoso. Comunque, le richieste di adeguarsi ad una programmazione della chelazione che limiti le interruzioni devono anche considerare gli aspetti pratici (es. un adolescente che progetta le prime vacanze in campeggio) e gli aspetti relazionali (es. comunicazione riservata o aperta sulla malattia).

Splenectomia

Il paziente splenectomizzato deve viaggiare sempre munito di antibiotici, per assicurarsi una pronta terapia in caso di febbre, sepsi o morsi animali. Il medico dovrebbe sconsigliare viaggi in aree dove vi sia un rischio significativo di malaria, poiché questa infezione può essere più grave nei pazienti splenectomizzati.

Nutrizione

Informazioni generali

I pazienti con talassemia non hanno bisogni dietetici molto differenti dagli altri bambini ed adolescenti, a meno che non abbiano prescrizioni specifiche. In generale, una dieta restrittiva è facile da prescrivere ma è difficile che venga mantenuta a lungo termine. Nella talassemia, il paziente ha già un programma terapeutico gravoso ed è controproducente aggiungere ulteriori restrizioni senza la probabilità di un preciso beneficio.

Durante la crescita si raccomanda una normale assunzione energetica, con un contenuto di grassi e di zuccheri nella norma. Durante l'adolescenza e la vita adulta, può essere utile una dieta povera di carboidrati

raffinati (zucchero, bevande, spuntini), per prevenire o ritardare l'insorgenza di ridotta tolleranza al glucosio o di diabete.

Non c'è alcuna chiara evidenza che una dieta sia di beneficio nel prevenire o curare la malattia epatica, tranne negli stadi avanzati.

Ferro

L'aumentato assorbimento di ferro dal tratto gastrointestinale (GI) è caratteristico della talassemia. La quantità dipende dal grado di eritropoiesi, dai livelli di emoglobina e da altri fattori potenzialmente indipendenti. Bere un bicchiere di tè nero ai pasti riduce l'assorbimento di ferro dai cibi, particolarmente nella talassemia intermedia (De Alarcon 1979). Non c'è comunque alcuna evidenza che una dieta povera di ferro sia utile nella talassemia major. Andrebbero evitati soltanto i cibi molto ricchi di ferro (come il fegato e alcune "bibite dietetiche" o cocktail vitaminici). Allo stesso modo i pazienti con talassemia non devono mai assumere supplementi di ferro. Molti cibi per bambini, cereali per la colazione e preparazioni multivitaminiche sono integrati con ferro e vitamine. Si raccomanda pertanto ai pazienti di controllare attentamente le etichette sui prodotti alimentari, informandosi presso il consulente esperto, se necessario.

Calcio

Molti fattori nella talassemia determinano perdita di calcio. Si raccomanda sempre una dieta che contenga un'adeguata quantità di calcio (ad es. latte, formaggio, latticini, spinaci e cavolo).

Comunque, alcuni adulti con talassemia major presentano nefrocalcosi, e i

supplementi di calcio non andrebbero somministrati senza una precisa indicazione, invece è opportuna una dieta a basso contenuto di ossalati. La vitamina D può essere somministrata per stabilizzare il bilancio del calcio, specialmente se è presente ipoparatiroidismo. In ogni caso, se si utilizzano supplementi, è necessario un attento monitoraggio, per prevenire gli effetti tossici.

Acido Folico

I pazienti con talassemia che non sono trasfusi o sono a basso regime trasfusionale hanno un consumo di folati aumentato, e possono sviluppare relativo deficit di folati. Se necessario possono essere prescritti supplementi di acido folico (1 mg/die). I pazienti mantenuti ad elevato regime trasfusionale raramente presentano carenza di folati, e generalmente non hanno alcuna necessità di supplementi.

Vitamina C

Il sovraccarico di ferro provoca una maggiore percentuale di ossidazione della vitamina C, causando in alcuni pazienti deficit di vitamina C. La vitamina C può aumentare il ferro che può essere chelato, aumentando così l'efficacia chelante della desferrioxamina. Comunque, non vi è alcuna evidenza per l'uso della vitamina C in pazienti in monoterapia con deferiprone, deferasirox o in trattamento combinato. Invece, l'assunzione di vitamina C aumenta l'assorbimento intestinale di ferro, il ferro labile e quindi la tossicità del ferro. Pertanto il supplemento deve essere assunto solo dai pazienti in trattamento con desferrioxamina (vedi Capitolo 3 sul Sovraccarico di Ferro).

È opportuno evitare farmaci, come aspirina e pastiglie per la gola, così come certi "alimenti salutari" che possono contenere vitamina C.

Si raccomanda invece una dieta ricca in frutta fresca, inclusi agrumi e verdure.

Vitamina E

Il fabbisogno di vitamina E è elevato nella talassemia. Il medico dovrebbe raccomandare l'assunzione regolare di oli vegetali come parte di una dieta equilibrata. Comunque, l'efficacia e l'innocuità dell'assunzione di supplementi di vitamina E nella talassemia major non è stata formalmente dimostrata e attualmente non se ne raccomanda l'uso.

Zinco

Durante la terapia chelante può instaurarsi un deficit di zinco. I supplementi di zinco vanno somministrati sotto stretto monitoraggio clinico e di laboratorio.

Abuso di sostanze

Alcool

L'uso di alcool deve essere scoraggiato nei pazienti talassemici poichè potenzia il danno

ossidativo del ferro e aggrava gli effetti del virus HBV e HCV sul tessuto epatico. Se sono presenti tutti e tre questi fattori, le probabilità di sviluppare cirrosi ed epatocarcinoma aumentano in maniera significativa. L'eccessivo consumo di alcool provoca anche diminuita formazione ossea che rappresenta un fattore di rischio di osteoporosi. Inoltre le bevande alcoliche possono avere interazioni inattese con vari farmaci.

Fumo

Il fumo di sigaretta può avere direttamente un effetto negativo sul rimodellamento osseo che è associato a osteoporosi e a numerosi effetti nocivi sulla salute, in generale.

Uso di droghe

In molti paesi, l'uso di droghe è comune tra gli adolescenti ed i giovani adulti. Per un individuo con una malattia cronica, l'uso di droghe può essere un serio pericolo per una condizione che è già compromessa, sconvolgendo il delicato equilibrio dei fattori che regolano la salute fisica e mentale. Il personale medico deve aiutare il paziente a mantenere questo punto di vista considerando le sfide che un adolescente deve affrontare. Vi è il rischio che – come per molti adolescenti – l'abuso di droga può essere visto come una via di compensazione per essere popolare tra i coetanei o per adattarsi al loro modo di comportarsi. Per un giovane con talassemia, sentimenti di dipendenza, differenza, e ansietà possono motivare il paziente a cercare la "normalità" attraverso un comportamento di abuso.

Una discussione aperta su questi problemi può aiutare il paziente ad avere una presa di coscienza su questi rischi associati.

Attività ricreative

Attività fisica

In generale, l'attività fisica deve sempre essere incoraggiata in un paziente con malattia cronica. I pazienti con talassemia devono avere una qualità di vita e di esperienze simile il più possibile alle altre persone. Non c'è alcuna ragione per impedire loro di impegnarsi in attività fisiche nei limiti di quello che sono interessati o capaci di fare, a meno che non vi sia una precisa indicazione medica.

Le condizioni che richiedono attenzioni particolari includono:

- Splenomegalia: in presenza di aumento delle dimensioni della milza, il medico deve essere molto scrupoloso e deve raccomandare di evitare gli sport e le attività fisiche con rischio significativo di trauma addominale.
- Cardiopatia: l'attività fisica moderata è utile, se compatibile con la condizione clinica ed il suo trattamento.
- Osteoporosi o dolore alla schiena nell'adulto possono limitare l'attività fisica. L'osteoporosi comporta un rischio di fratture aumentato e pertanto gli sport da contatto devono essere evitati.

Guida di mezzi di trasporto

Non è necessaria nessuna attenzione particolare. In alcuni paesi, la presenza di diabete mellito comporta controlli e limitazioni specifiche.

L'importanza di un'unità dedicata alla talassemia

A meno che il numero di pazienti sia minimo, l'organizzazione di un'unità di cura per la talassemia è utile sia in termini di funzionalità che di costi. I tentativi di trattare molti pazienti con talassemia in grandi unità pluridisciplinari (Pediatria, Oncoematologia, Centro Trasfusionale) senza reparti dedicati è spesso controproducente, poiché la maggior parte delle risorse sono utilizzate per l'attività principale dell'unità (pazienti acuti, pazienti oncologici, attività trasfusionale ecc).

In un'unità dedicata alla talassemia, il medico specialista esperto in talassemia sovrintende tutti gli aspetti del trattamento, confrontandosi con altri specialisti se necessario, quali:

- Cardiologo
- Endocrinologo
- Diabetologo
- Endocrinologo della funzione riproduttiva
- Andrologo o ginecologo
- Psichiatra/psicologo
- Assistente sociale
- Epatologo
- Trapiantologo

L'unità dovrebbe essere dedicata ma non isolata. L'equipe medica necessita di una strutturazione che consenta possibilità di carriera, promozioni e regolare contatto con altri settori della medicina; diversamente, i medici e gli infermieri potrebbero temere di sprecare le proprie risorse e perdere le opportunità di promozione, e di conseguenza potrebbero non sentirsi gratificati lavorando

nell'unità di cura di talassemia. È essenziale limitare il ricambio del personale nell'unità, per garantire la continuità assistenziale. Tra il personale deve esserci un infermiere caposala/professionale che supervisiona il personale infermieristico. L'unità di cura della talassemia deve operare in regime ambulatoriale e di day-hospital con possibilità di strutture idonee per effettuare la trasfusione di sera o durante la notte per poter ridurre i disagi alle normali attività dei pazienti.

Assistenza in pediatria o nelle unità di cura dell'adulto

La scelta tra l'assistenza medica pediatrica o della medicina dell'adulto può essere determinante. I centri pediatrici, soprattutto nella talassemia major, hanno un'esperienza notevole e sono più sensibili alla prevenzione delle malattie genetiche. Con il miglioramento del trattamento, un numero sempre maggiore di pazienti raggiunge l'età adulta (Figura 1) e con essa si osserva un numero crescente di fattori di rischio e di complicanze. Tutto questo richiede un approccio clinico più simile a quello dell'adulto. Il passaggio dalla gestione di tipo pediatrico a quella dell'adulto deve essere accurato e senza traumi attraverso:

- Trasmissione della cartella clinica completa
- Discussione comune dei problemi clinici passati e presenti
- È opportuno che uno stesso medico assicuri la continuità terapeutica al paziente dall'età pediatrica a quella adulta

VARIAZIONE DELLA CURVA DI DISTRIBUZIONE PER ETÀ IN 253 PAZIENTI SEGUITI A TORINO

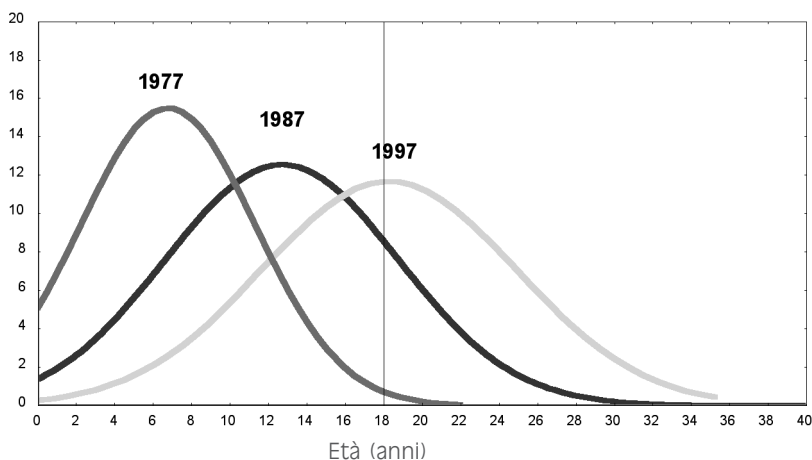


Figura 1: Variazioni della curva di distribuzione per età in 253 pazienti seguiti a Torino

Programmazione del trattamento

La terapia trasfusionale idealmente va effettuata secondo le procedure descritte nel Capitolo 2: Trattamento Emotrasfusionale nella Talassemia Major. Il giorno della trasfusione dovrebbe essere impiegato in modo efficace, assicurando l'intero trattamento e ogni altro servizio di cui necessita il paziente in un'unica visita. Questa include:

- Esame fisico
- Esami clinici e di laboratorio programmati dal medico curante sulla base delle linee guida e delle necessità individuali

- Discussione della cartella clinica
- Colloquio individuale per stabilire gli obiettivi, rinnovare le informazioni specifiche, ed ascoltare il paziente (vedi Capitolo 15: Supporto Psicologico nella Talassemia).
- Il paziente dopo ogni trasfusione deve essere dimesso con una documentazione aggiornata.

Sono stati studiati parecchi sistemi di archiviazione dati per i pazienti con talassemia. Alcuni di questi, sono stati informatizzati e sono disponibili a richiesta.

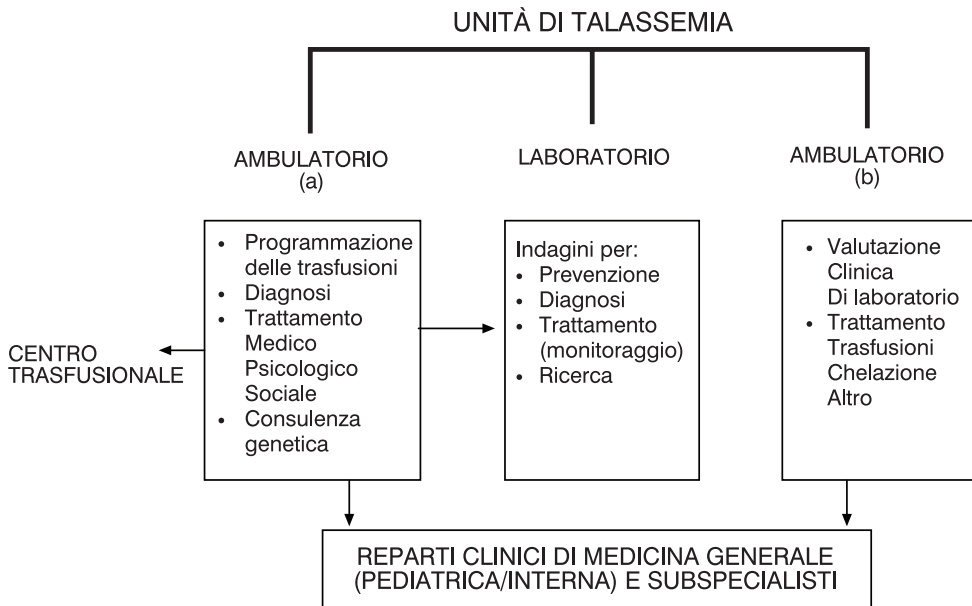


Figura 2: Un esempio di interazione organizzativa dell'unità talassemia con gli altri reparti specialistici

Interazione dell'unità talassemia con le altre strutture ospedaliere

L'unità deve essere collegata con:

- Il centro trasfusionale
- Un laboratorio centralizzato
- Se possibile, un'unità di laboratorio propria, per poter effettuare tutte le procedure specifiche per la diagnostica, il follow-up e il monitoraggio del

trattamento della talassemia

- Le risorse cliniche dei dipartimenti di pediatria, di medicina interna e di ematologia/oncologia, che sono importanti per la talassemia (vedi specialisti).

Il buon funzionamento del centro trasfusionale è di fondamentale importanza per il trattamento della talassemia. La sua attività non è soltanto quella di reperire la quantità adeguata di sangue necessaria, ma anche di assicurare il sangue ideale per il paziente, per minimizzare i rischi connessi alla trasfusione (ad es. alloimmunizzazione ed infezione). Il medico dell'unità di talassemia deve sensibilizzare il personale del centro

trasfusionale sulle necessità del paziente con talassemia che viene trasfuso con regolarità periodica.

Il medico supervisore dovrebbe programmare riunioni regolari del gruppo allo scopo di:

- Consentire a tutti gli aggiornamenti sui nuovi aspetti della talassemia e del suo trattamento
- Discutere e risolvere gli aspetti organizzativi delle attività dell'unità
- Incrementare la motivazione di tutto il gruppo di lavoro nel settore della talassemia per prevenire il logoramento professionale.

L'organizzazione dell'unità per la cura della talassemia

L'organizzazione dell'unità per la cura della talassemia in questo modo ottimizza il trattamento, e assicura il livello di soddisfazione più grande possibile e di vantaggio per i pazienti e per le loro famiglie. È essenziale che i pazienti con talassemia sentano come propria l'unità di cura, e che il bene e l'interesse dei pazienti rappresenti la priorità di tutta l'equipe medica. Una gestione clinica a lungo termine implica la collaborazione del paziente e della sua famiglia con il personale dell'unità di talassemia ben organizzato, per assicurare un trattamento continuo, appropriato ed una vita lunga e produttiva al paziente con talassemia.

Un'unità di talassemia deve essere un centro specialistico per la gestione di una malattia cronica. Pertanto occorre una conoscenza

multidisciplinare, come già descritta, con lo scopo di migliorare sia la sopravvivenza che la qualità di vita dei pazienti. Inoltre l'unità dovrà assicurare il supporto ai medici locali che trattano i pazienti con accesso limitato ai centri specialistici, specialmente a causa della distanza.

L'Unione Europea ha stabilito dei criteri per i centri specialistici (Task Force – criteri per le malattie rare), che potrebbero essere adoperati nella organizzazione o nella diffusione di centri di riferimento, come:

- Capacità di diagnosi specialistica
- Gestione clinica specialistica
- Adozione di misure di controllo e di qualità dei risultati, compresa la sopravvivenza e l'incidenza di complicanze
- La qualità della vita e altri provvedimenti di interesse per il paziente
- Attività minima indispensabile – che significa assicurare ad un numero minimo di pazienti un'equipe medica con esperienza adeguata per la qualità della cura
- Livello elevato di competenza ed esperienza
- Sorveglianza epidemiologica con la costituzione di appositi registri per ogni paziente
- Collaborazione con centri nazionali ed internazionali
- Contatti frequenti con le associazioni dei pazienti.

Con questa organizzazione il paziente è pienamente supportato per l'autogestione ed è considerato un partner nelle decisioni che riguardano il trattamento, ed in questo modo viene anche facilitata l'aderenza del paziente ai protocolli di trattamento a lungo termine.

I - Fabbisogno trasfusionale aumentato

- A – Ipersplenismo
- B – Alloanticorpi
- C – Autoanticorpi
- D – Infezione da virus HPV-B19

II - Febbre

- A – Infezione batterica
- B – Yersinia
- C – Klebsiella
- D – Reazione trasfusionale ritardata

III - Dolore alla schiena

- A - Osteoporosi e microfratture
- B - Ernia del disco
- C - Degenerazione del disco intervertebrale
- D - Prolasso

IV - Dolore addominale inspiegabile

- A – Colelitiasi
- B – Pancreatite
- C – Trombosi venosa portale
- D – Insufficienza renale
- E – Distensione della capsula epatica
- F – Yersinia

V - Dolore toracico

- A – Pericardite e miocardite
- B – Frattura delle coste (espansione extramidollare)
- C – Embolia polmonare

VI - Difficoltà respiratoria

- A – Aritmia
- B – Reazione trasfusionale ritardata
- G – Deficit di pompa
- D – Iperensione polmonare

VII - Peggioramento dell'ittero

- A – Sindrome di Gilbert
- B – Iperemolisi
- C – Reazione a farmaci
- D – Insufficienza epatica

VIII - Crampi alle gambe

- A – Ipocalcemia
- B – Ipparatiroidismo

Dilemmi diagnostici nella talassemia

La talassemia è una malattia estremamente complessa. I pazienti devono sottoporsi per tutta la vita al trattamento trasfusionale e ferrochelante, con tutti i relativi effetti collaterali. Al tempo stesso la talassemia offre sfide considerevoli ai medici curanti che spesso hanno difficoltà a risolvere aspetti ricorrenti che pongono dilemmi diagnostici. Il capitolo successivo tratta alcuni di questi dilemmi, tra cui aumentato fabbisogno trasfusionale, febbre, dolore alla schiena, dolore addominale, dolore toracico, dispnea, peggioramento dell'ittero e crampi alle gambe.

I. Aumentato fabbisogno trasfusionale

Il trattamento raccomandato per talassemia major comprende trasfusioni di sangue regolari, di solito somministrate ogni 2–5 settimane, per mantenere il livello di emoglobina pretrasfusionale >9–10,5 g/dl. Questo regime trasfusionale permette una crescita normale, un'attività fisica normale, sopprime l'iperattività del midollo osseo e limita il sovraccarico di ferro. Mentre intervalli più brevi tra le trasfusioni possono ridurre nell'insieme le richieste trasfusionali, la scelta dell'intervallo deve tenere conto di altri fattori, come ad esempio il lavoro del paziente e il calendario scolastico. Le cause di aumento del consumo trasfusionale includono ipersplenismo, formazione di alloanticorpi, infezioni e variazioni dell'ematocrito delle unità trasfuse.

I-A. Ipersplenismo

Nel paziente con talassemia, le dimensioni della milza dovrebbero essere attentamente monitorate con periodici controlli attraverso l'esame fisico e, se necessario, ultrasonografico. I medici dovrebbero ricercare i segni dell'ipersplenismo con stasi, sequestro e distruzione dei globuli rossi nella milza aumentata di volume (Splenomegalia).

La splenectomia deve essere considerata quando il fabbisogno annuale di sangue supera 1,5 volte quello dei pazienti splenectomizzati, se seguono lo stesso regime trasfusionale e non hanno altre cause di aumentato consumo. (Cause di aumentato consumo di sangue includono formazione di alloanticorpi, infezioni e variazioni dell'ematokrito dell'unità trasfusa.)

La splenomegalia è accompagnata da sintomi come dolore al quadrante superiore sinistro, senso di sazietà; in presenza di cospicua splenomegalia vi è rischio di possibile rottura splenica.

I-B. Alloanticorpi

La formazione di uno o più anticorpi specifici anti-globuli rossi (alloimmunizzazione) è una complicanza comune nella terapia trasfusionale continua. Quindi è importante monitorare attentamente i pazienti per lo sviluppo di nuovi anticorpi ed escludere i donatori che presentano gli antigeni corrispondenti. I più comuni anticorpi sono anti-E, anti-C e anti-Kell. Tuttavia, il 5-10% dei pazienti presenta alloanticorpi contro antigeni eritrocitari rari o anticorpi a caldo o a freddo di specificità non identificata.

L'anemia emolitica autoimmune è una complicanza della terapia trasfusionale di

solito associata con alloimmunizzazione. Anche le unità di globuli rossi apparentemente compatibili possono avere una marcata ridotta sopravvivenza, e la concentrazione di emoglobina può risultare inferiore al valore pre-trasfusionale. Si verifica distruzione sia dei globuli rossi del donatore sia dei globuli rossi del ricevente. Per il trattamento di questa condizione sono utilizzati steroidi, farmaci immunosoppressivi e immunoglobuline endovena, anche se con risultato modesto. L'anemia emolitica autoimmune può verificarsi più frequentemente nei pazienti che iniziano la terapia trasfusionale più tardivamente.

I-C. Autoanticorpi

L'anemia emolitica autoimmune (AEAI) comprende un insieme di disturbi dovuti alla presenza di autoanticorpi che si legano agli eritrociti propri del paziente, con distruzione prematura dei globuli rossi. Le caratteristiche specifiche degli autoanticorpi (specialmente il tipo di anticorpi), la temperatura ottimale di attività, e se vi è fissazione del complemento, costituiscono fattori che influenzano il quadro clinico. Tuttavia, in tutti i casi di AEA1 gli autoanticorpi determinano una ridotta sopravvivenza dei GR (emolisi), e, quando il grado di emolisi supera la capacità del midollo osseo di sostituire i GR distrutti, si manifesta l'anemia con i suoi segni e sintomi.

I-D. Infezione da virus HPV-B19

Parvovirus B19. Nei pazienti con emivita ridotta dei globuli rossi (15-20 giorni), livello ridotto di emoglobina a causa di malattie ematologiche come sferocitosi, anemia a cellule falciformi, anemia emolitica autoimmune e talassemia, HPV-B19 può causare aplasia acuta eritroide, pericolosa per

la vita, comunemente denominata "crisi aplastica transitoria". L'aplasia eritroide persiste per 5–7 giorni e complica dal punto di vista ematologico l'anemia emolitica cronica. L'attenzione deve quindi essere posta non solo per le crisi aplastiche, ma anche per altri problemi clinici come la miocardite virale.

II. Febbre

La febbre, è un'elevazione della temperatura corporea che supera le normali variazioni giornaliere. La diagnosi differenziale è molto ampia e comprende tutti i tipi di infezioni batteriche, virali, da funghi, insieme ad una moltitudine di sindromi e malattie organiche che determinano febbre.

II-A. Infezioni batteriche

Nei pazienti con talassemia, le cause possono includere infezioni da Klebsiella e Yersinia, o da altri batteri patogeni e reazioni trasfusionali ritardate. Sovraccarico di ferro e infezioni possono essere cause di morte. Di conseguenza, l'esperienza clinica suggerisce che febbre e infezioni, anche nei pazienti non splenectomizzati, devono essere valutate attentamente, diagnosticate e trattate in modo tempestivo e mirato. Si raccomanda di sospendere la ferrochelazione fino a quando la causa della febbre non sia stata identificata.

II-B. Yersinia

A differenza della maggior parte degli altri batteri, la Yersinia enterocolitica non possiede siderofori propri e, pertanto, vive più efficacemente in un ambiente ricco di ferro come quello trovato nei pazienti con talassemia non chelati o nei pazienti che utilizzano DFO, che è un sideroforo, per

assumere ferro e moltiplicarsi. La Yersinia è più comunemente trasmessa con l'ingestione di alimenti contaminati, carne, latte o acqua, sebbene sia un saprofito nei soggetti sani. Può essere trasmessa anche tramite il sangue.

La febbre è la caratteristica più comune all'esordio, spesso associata a dolori addominali, diarrea o vomito. Talvolta si osservano manifestazioni extra gastrointestinali, come ad esempio artralgie ed eruzioni cutanee. Tra le complicanze si possono includere anche ascesso addominale (fossa iliaca destra), nefrite o ascesso splenico.

Il trattamento antibiotico va generalmente continuato per un periodo di almeno due settimane dalla diagnosi di infezione. La ferrochelazione non deve essere ripresa fino a quando i pazienti non siano asintomatici da almeno una settimana. Talvolta si è osservata ricaduta dopo la ripresa desferrioxamina. In questi casi può essere necessario un trattamento antibiotico per os per un periodo più lungo per eradicare l'infezione. La ferrochelazione può essere ripresa dopo la guarigione dall'infezione.

II-C. Klebsiella

Dei numerosi batteri riportati in associazione con il sovraccarico di ferro, la Klebsiella species dovrebbe essere considerata come un potenziale patogeno. In vitro è stato dimostrato che Klebsiella species hanno una virulenza maggiore in presenza di eccesso di ferro. L'infezione da Klebsiella può essere fatale nei pazienti con talassemia.

Anche se vi è evidenza di un'immunità alterata nelle sindromi talassemiche, sono pochi i dati degli effetti delle funzioni dei

fagociti mononucleati su questi microrganismi e dell'influenza del sovraccarico di ferro e della ferrochelazione sulla loro attività e patogenicità.

II-D. Reazione trasfusionale ritardata

Le reazioni trasfusionali ritardate si verificano 5–10 giorni dopo la trasfusione e sono caratterizzate da anemia, ittero e malessere. Queste reazioni possono essere causate da un alloanticorpo che non era rilevabile al momento della trasfusione o dalla formazione di un nuovo anticorpo. Dovrebbe essere inviato al centro trasfusionale un prelievo ematico per l'ulteriore ricerca di alloanticorpi e per ripetere le prove di compatibilità sulle ultime unità di sangue somministrate.

III. Dolori al rachide

I dolori al rachide sono motivo comune di disabilità nei pazienti e rappresentano una tra le cause principali di richiesta di visita medica. La diagnosi differenziale va posta con le alterazioni congenite (spondilolisi, spondilolistesi) e acquisite del rachide lombare, traumi con distorsioni e strappi muscolari, e cause organiche come osteoporosi.

I pazienti con talassemia hanno numerose complicanze ossee. La diagnosi differenziale comprende osteoporosi, microfratture, ernia del disco e degenerazione del disco intervertebrale.

III-A. Osteoporosi

Nella talassemia vi è un'incidenza elevata di osteoporosi a livello della colonna vertebrale e dell'anca in entrambi i sessi, con gravità crescente in rapporto all'età. Anche i pazienti più giovani presentano una densità minerale ossea a livello vertebrale di gran lunga inferiore rispetto ai soggetti di controllo di pari età.

III-B, III-C & III-D. Microfratture, ernia del disco e degenerazione del disco intervertebrale

I pazienti con talassemia possono presentare anomalie scheletriche rilevanti, che spesso portano a notevoli modificazioni della struttura del viso, dell'habitus corporeo e a maturazione scheletrica ritardata. Le alterazioni scheletriche sono dovute in gran parte all'espansione del midollo osseo eritroide, che allarga gli spazi midollari, assottiglia la corticale e determina osteoporosi.

Il cranio e le ossa del viso sono spesso particolarmente alterati. La notevole espansione midollare causa l'ampliamento degli spazi della diploe e determina un caratteristico aspetto del cranio "a spazzola" evidente all'esame radiologico. Inoltre, vi sono bozze frontali prominenti, ritardo della pneumatizzazione dei seni e prominenza marcata della mascella. Di conseguenza, gli incisivi superiori sono sporgenti e le fosse nasali sono particolarmente prominenti, determinando malocclusione e facies caratteristica. Le costole e le ossa delle estremità diventano fragili e tendenzialmente convesse, a causa di espansione del midollo osseo. La fusione prematura dell'epifisi può

determinare il caratteristico accorciamento degli arti, in particolare delle braccia. Per le stesse ragioni l'assottigliamento della corticale a causa dell'espansione del midollo, comporta spesso fratture patologiche.

Nei bambini con talassemia sono state riportate fratture da compressione della colonna vertebrale, spesso con compressione del midollo spinale e deficit neurologici. Le fratture da compressione e l'espansione paravertebrale delle masse extramidollari diventano particolarmente prominenti nella seconda decade di vita.

IV. Dolori addominali inspiegabili

Interpretare correttamente un dolore addominale costituisce una sfida particolare nella talassemia. L'elenco comprende il dolore che origina nell'addome (peritoneale, ostruzione meccanica, vascolare, parete addominale), e il dolore irradiato da siti extra-addominali (torace, colonna vertebrale, genitali), cause metaboliche (uremia, porfiria) e cause neurologiche. Tra i molteplici fattori di dolore addominale inspiegabile nei pazienti con talassemia, la diagnosi differenziale comprende numerose condizioni come colelitiasi, pancreatite, trombosi della vena porta, distensione della capsula epatica e calcoli renali.

IV-A. Colelitiasi

Una caratteristica di rilievo dei bambini con anemia emolitica cronica è la precoce formazione di calcoli di bilirubina e infiammazione delle vie biliari. Questo è particolarmente vero dei bambini con talassemia, i due terzi dei quali presentano calcoli multicalcificati di bilirubina dall'età di 15 anni. Fortunatamente, i veri episodi di

colecistite o di colangite sono rari. In assenza di sintomi specifici la rimozione della cistifellea è quindi raramente indicata.

IV-B. Pancreatite

La pancreatite acuta è una condizione infiammatoria del pancreas caratterizzata clinicamente da dolori addominali e da livelli elevati degli enzimi pancreatici nel sangue. È noto che vi è una serie di condizioni in grado di indurre questa malattia con diversa espressività. Tuttavia, la patogenesi di questo disordine non è del tutto nota.

Sebbene un certo numero di condizioni possa scatenare una pancreatite acuta nell'uomo, soltanto una piccola percentuale di pazienti con questi fattori predisponenti sviluppano la malattia – dal 3% al 7% quelli con calcolosi, il 10% degli alcolisti e pochi pazienti con ipercalcemia.

Per quanto riguarda i pazienti con talassemia, la pancreatite è causata da una serie di fattori. Il principale è l'aumentato fabbisogno trasfusionale, in cui l'aumentato turnover dei globuli rossi, determina di conseguenza ulteriore precipitazione di calcoli biliari.

IV-C. Trombosi della vena porta

Il trombo-embolismo venoso (TEV) è sempre più riscontrato in pediatria come complicanza delle strategie terapeutiche avanzate per malattie precedentemente letali nell'infanzia. Il processo patologico di base del TEV è la triade di Virchow (stasi, danno endoteliale, e ipercoagulabilità). I cateteri venosi centrali (CVC), che presentano una superficie intravascolare estranea, danneggiano le pareti dei vasi, alterano il flusso sanguigno e sono responsabili di TEV in circa il 60% dei bambini.

Nei pazienti con talassemia il posizionamento del CVC diventa necessario quando si devono effettuare frequenti trasfusioni. La trombosi del sistema venoso epatico di solito si verifica all'interno del sistema venoso portale. I bambini più grandi possono sviluppare trombosi venosa portale (TVP) secondaria a trapianto di fegato, infezioni, splenectomia, malattia a cellule falciformi o a presenza di anticorpi antifosfolipidi. TVP può manifestarsi in forma acuta con sintomi di addome acuto in particolare negli adolescenti, o essere asintomatica per lunghi periodi di tempo fino a quando non si evidenziano i sintomi dell'ostruzione vascolare cronica (ipertensione portale) (splenomegalia o sanguinamento gastrointestinale secondario a varici esofagee).

Inoltre, i prodotti liberati dalla distruzione intravascolare dei GR possono accumularsi e ostruire la vena porta, specialmente dopo splenectomia.

IV-D. Calcolosi renale

I reni sono spesso dilatati nella talassemia, a causa della presenza di ematopoiesi extramidollare. Meno chiara è la causa della dilatazione dei tubuli renali. Le urine sono spesso scure a causa di un aumento della concentrazione di pigmenti biliari; sono stati anche riscontrati grandi quantità di urati, di acido urico e ossalati.

IV-E. Distensione della capsula epatica

L'epatomegalia è rilevante fin dall'esordio della talassemia, a causa dell'aumentata distruzione dei globuli rossi e dell'eritropoiesi extramidollare nel fegato. L'epatomegalia tende ad essere un po' più marcata nei bambini con talassemia e in quelli con anemia

emolitica congenita. Successivamente, durante il primo decennio di vita, l'epatomegalia diventa stabile e non è riducibile con le trasfusioni di sangue, a causa dello sviluppo di cirrosi secondaria ad aumento della deposizione di ferro. Anche in assenza di trasfusione, il turnover di ferro aumenta attraverso l'assorbimento intestinale del ferro alimentare, con conseguente stato di sovraccarico di ferro cronico. Nel fegato, il ferro dapprima si deposita nelle cellule di Kupffer e successivamente negli epatociti, provocando progressivamente fibrosi fino allo stadio terminale di malattia epatica, in modo analogo a quanto osservato nell'emocromatosi idiopatica.

V. Dolore toracico

Il dolore toracico è una delle più comuni sfide affrontate dai medici che curano i pazienti con talassemia. La diagnosi differenziale comprende le condizioni che riguardano tutti gli organi del torace e dell'addome, con implicazioni prognostiche che variano da quelle benigne a quelle pericolose per la vita. Il mancato riconoscimento di queste condizioni potenzialmente gravi come cardiopatia ischemica acuta, dissezione aortica, pneumotorace, embolia polmonare può portare a complicanze gravi, fino alla morte. Nella talassemia, la diagnosi differenziale del dolore toracico comprende miocardite e pericardite, cause extramidollari ed embolia polmonare.

V-A. Pericardite e miocardite

Sintomi cardiaci e morte prematura da compromissione cardiaca rappresentano ancora gravi problemi nella talassemia. Le complicanze cardiache sono causa di morte e rappresentano uno dei principali fattori di morbilità. In assenza di un'efficace terapia ferrochelante, molti pazienti sviluppano miocardiopatia siderotica evidente, con insufficienza cardiaca, aritmia cardiaca, morte improvvisa o progressiva insufficienza cardiaca congestizia e morte lenta e desolante. La valutazione periodica della funzionalità cardiaca può individuare le fasi iniziali della malattia cardiaca, consentendo un intervento tempestivo.

La caratteristica alterazione a livello cardiaco è dovuta alla deposizione di ferro nelle miofibre, con frammentazione miofibrillare e ridotto volume dei mitocondri nei miociti. Si è visto che vi è una scarsa correlazione tra contenuto di ferro miocardico, fibrosi e deterioramento della funzione cardiaca. La distribuzione del ferro nel cuore è irregolare. È stato inoltre osservato che la miocardite virale è un fattore di deterioramento cardiaco acuto.

V-B. Fratture costali (espansione extramidollare)

L'ematopoiesi extramidollare (EE) è un meccanismo di compensazione per cui l'attività del midollo osseo aumenta nel tentativo di compensare l'anemia cronica nella talassemia intermedia (TI), e determina la formazione di masse di tessuto eritropoietico soprattutto a livello della milza, fegato e linfonodi. Queste masse possono essere rilevate con la risonanza magnetica per immagini (RMI). Possono causare disturbi neurologici come compressione del midollo

spinale, paraplegia, e masse intratoraciche. L'EE a livello del midollo spinale viene trattata con la radioterapia, in quanto il tessuto ematopoietico è radiosensibile, così come con terapia trasfusionale ed idrossiurea.

V-C. Embolia polmonare

I pazienti con TI hanno un aumentato rischio di trombosi rispetto alla popolazione normale della stessa età e sesso e rispetto a pazienti con talassemia major, specialmente se splenectomizzati. Nei pazienti con TI, l'embolia polmonare si verifica con il quadro clinico completo della trombosi. Diversi dati indicano che gli eventi trombotici si verificano in primo luogo nel sistema venoso, e comprendono trombosi venosa profonda (TVP) (40%), trombosi della vena porta (19%), ictus (9%), embolia polmonare (12%) ed altri eventi (20%). Inoltre, i pazienti splenectomizzati hanno un rischio più elevato di trombosi rispetto ai pazienti non splenectomizzati. Le cause principali dell'insorgenza di trombosi comprendono l'attività procoagulante dei GR circolanti danneggiati e si pensa che i GR alterati esponcano fosfatidilserina con carica negativa attraverso il fenomeno "flip-flop" innescando successivamente la trombosi.

Trombosi venosa profonda, tromboembolismo polmonare, occlusione arteriosa ricorrente sono stati descritti in pazienti con TI, soprattutto, senza che vi siano altri fattori di rischio. È importante riconoscere questi disturbi poiché le complicanze tromboemboliche svolgono un ruolo importante nel determinismo dell'insufficienza cardiaca.

VI. Dispnea

Un sintomo principale delle malattie del sistema cardiorespiratorio è la dispnea, definita come difficoltà alla respirazione. La diagnosi differenziale comprende in genere malattie ostruttive delle vie respiratorie, malattie diffuse del parenchima polmonare, malattie ostruttive vascolari polmonari, affezioni della parete toracica o dei muscoli respiratori, e malattie cardiache. Tale ampia diagnosi differenziale richiede una scrupolosa valutazione per giungere a una diagnosi esatta. Comunque, aritmia, deficit di pompa, ipertensione polmonare e reazione trasfusionale ritardata rappresentano cause probabili di dispnea nella talassemia.

VI-A. Aritmia

La malattia cardiaca significativa dovuta a sovraccarico di ferro tipicamente si verifica in assenza di sintomi. Tuttavia, quando i sintomi sono presenti, comprendono palpitazioni, sincopi, mancanza di respiro, dolore epigastrico, ridotta tolleranza all'esercizio fisico e edema periferico. Lo sviluppo di sintomi di insufficienza cardiaca implica uno stadio avanzato della malattia con una prognosi scarsa.

Se i ventricoli sono dilatati, le aritmie cardiache sono più comuni. Esse tendono ad essere di origine atriale, ma occasionalmente sono state osservate anche quelle ventricolari. La morte improvvisa può essere di origine aritmica dovuta ad aritmia ventricolare piuttosto che atriale.

La decisione di trattare le aritmie in pazienti con talassemia deve essere attentamente considerata, tenuto conto del fatto che la tossicità di ferro è la prima causa di questa complicanza. È stato osservato che il

trattamento ferrochelante intensivo è in grado di ridurre le aritmie. Nella maggioranza dei casi, per esempio, le aritmie sono sopraventricolari, anche se la tachicardia ventricolare può verificarsi nei soggetti gravemente malati. Lo sviluppo di aritmia può essere associato a deterioramento della funzione ventricolare e, in genere, migliora dopo la risoluzione di quest'ultimo problema. Le aritmie richiedono una valutazione molto accurata. Per la maggior parte delle aritmie sopraventricolari, è possibile rassicurare il paziente, mentre i pazienti con aritmie ventricolari devono essere avvertiti della potenziale gravità della loro condizione.

VI-B. Reazione trasfusionale ritardata

Le reazioni trasfusionali emolitiche ritardate sono dovute ad una risposta anticorpale anamnestiche che si verifica dopo la riesposizione ad un antigene estraneo dei GR precedentemente venuto in contatto attraverso la trasfusione, il trapianto o la gravidanza. L'anticorpo, spesso del gruppo Kidd o del sistema Rh, non è dosabile nei test pretrasfusionali, ma il titolo aumenta rapidamente in seguito alla trasfusione. Queste reazioni ritardate si osservano generalmente da 2 a 10 giorni dopo la trasfusione.

L'emolisi extravascolare è di solito graduale e meno grave rispetto alle reazioni trasfusionali acute, ma può verificarsi anche emolisi rapida. Si osserva riduzione dell'ematocrito, febbre lieve, modesto aumento della bilirubina sierica non coniugata, e sferocitosi nello striscio di sangue. La diagnosi viene spesso posta presso il centro trasfusionale quando, effettuando la richiesta per un'altra trasfusione, il test diretto dell'antiglobulina e lo screening anticorpale che erano in precedenza negativi, ora diventano positivi.

VI-C. Deficit di pompa

La caratteristica alterazione a livello cardiaco è dovuta alla deposizione di ferro nelle miofibre, con frammentazione miofibrillare e ridotto volume dei mitocondri nei miociti. Classicamente, è stato suggerito che vi è una scarsa correlazione tra contenuto di ferro miocardico, fibrosi e deterioramento della funzione cardiaca. La distribuzione del ferro nel cuore è irregolare. È stato inoltre osservato che la miocardite virale è un fattore di compromissione cardiaca acuta.

Un importante segno distintivo della disfunzione cardiaca da sovraccarico di ferro è la capacità di avere un completo recupero con la terapia ferrochelante adeguata. Questa caratteristica non è molto nota ai medici e ai cardiologi che non si occupano abitualmente dei pazienti con talassemia. È necessario trattare il deficit circolatorio funzionale per diverse settimane per ottenere una ripresa completa.

VI-D. Ipertensione polmonare

L'ipertensione polmonare (IP) è presente nei pazienti con TI (59,1%), e rappresenta la principale causa di insufficienza cardiaca congestizia in questi pazienti. Il meccanismo responsabile di IP nella TI non è chiaro, sebbene l'evidenza indichi una risposta fisiopatologica locale a livello del letto vascolare polmonare che è indipendente dal tromboembolismo dovuto a trombosi venosa profonda. I meccanismi responsabili di IP comprendono disfunzione endoteliale con infiammazione e apoptosi, riduzione di ossido nitrico e di produzione di ossido nitrico sintetasi, emosiderosi polmonare e trombosi locale. Numerosi studi ecocardiografici hanno trovato che la frazione di eiezione cardiaca è raramente alterata nella TI. Tuttavia, i pazienti

con TI hanno spesso una maggiore gittata cardiaca e aumento delle dimensioni delle pareti ventricolari sinistre proporzionali al sovraccarico circolatorio secondario all'anemia cronica.

Poiché queste condizioni di anemia e di sovraccarico di ferro non sono frequenti nei pazienti con talassemia major ben trasfusi e chelati, l'ipertensione polmonare nella TM è dovuta principalmente a compromissione cardiaca. La terapia trasfusionale regolare e la ferrochelazione è, pertanto, indicata nei pazienti con TI che presentano fattori di rischio di IP. È stato anche utilizzato con successo nel trattamento della IP Sildenafil, sebbene manchino dati su larga scala per i pazienti con TI.

VII. Peggioramento dell'ittero

L'ittero, o icterus, è una colorazione giallastra dei tessuti dovuta alla deposizione di bilirubina. La deposizione tissutale di bilirubina si verifica soltanto in presenza di iperbilirubinemia sierica ed è un segno di malattia del fegato o, meno frequentemente, di un disordine emolitico. Numerose malattie si presentano con ittero, pertanto si dovrebbero sospettare le seguenti condizioni: ittero ad iperbilirubinemia non coniugata (emolitica, sindrome di Crigler-Najjar di tipo II, sindrome di Gilbert) e ittero iperbilirubinemia coniugata (alterazioni epatiche, condizioni di colestasi e farmaci). Nella diagnosi differenziale degli itteri occorre considerare le cause neoplastiche, tra cui quelle di origine pancreatica, della cistifellea e dell'ampolla e il colangiocarcinoma.

Nei pazienti con talassemia, il peggioramento dell'ittero rappresenta anche una modalità di esordio clinico della malattia. Pertanto, è opportuna un'accurata diagnosi differenziale

per chiarire le cause del peggioramento dell'ittero nella talassemia.

VII-A. Sindrome di Gilbert

Il più comune deficit ereditario di glicuronidazione della bilirubina è la sindrome di Gilbert, definita anche "disfunzione epatica costituzionale" e "ittero familiare non emolitico". Sebbene in molti pazienti si presenti in forma isolata, questa condizione ha carattere ereditario. La sindrome di Gilbert è di solito diagnosticata in giovani adulti che presentano una lieve iperbilirubinemia prevalentemente non coniugata. È raramente diagnosticata prima della pubertà quando le alterazioni delle concentrazioni degli steroidi sessuali interagiscono con il metabolismo della bilirubina determinando un' aumentata concentrazione di bilirubina plasmatica. È più comunemente diagnosticata nei maschi, probabilmente a causa del maggiore livello di produzione giornaliera di bilirubina.

L'esame fisico di solito non è determinante, ad eccezione per l'ittero. Comunque le condizioni responsabili di iperbilirubinemia possono portare il paziente a richiedere cure mediche per avere qualche beneficio sull'ittero. Pazienti con talassemia che hanno ereditato la sindrome di Gilbert hanno un aumentato rischio di emolisi e, di conseguenza, potrebbero presentare manifestazioni cliniche dovute all'ittero e alla bilirubina elevata.

VII-B. Iperemolisi

Pazienti con talassemia sono più esposti al rischio di emolisi, sia di tipo intracorporeo (intrinseca) o extracorporeo (una distinzione fatta qui poiché le cause dei difetti intrinseci dei GR sono tutte ereditarie). Il danno della membrana dei GR dovuto alla

produzione di eccesso di catene α o β -globiniche nella talassemia è un esempio di difetto intrinseco che porta a emolisi. Le cause extracorporee di emolisi, d'altra parte, sono quasi sempre acquisite e portano a distruzione accelerata dei GR altrimenti normali. Esempi di questo tipo comprendono anticorpi diretti contro i componenti della membrana dei GR, come nell'anemia emolitica autoimmune, anemia emolitica autoimmune, reazione trasfusionale (emolitica) ritardata, e alcune malattie emolitiche farmaco indotte. La splenomegalia e l'ipersplenismo, con stasi, sequestro e distruzione dei GR, sono anche responsabili di emolisi extracorporee.

VII-C. Reazioni a farmaci

Svariati farmaci possono determinare emolisi ossidativa farmaco-indotta. Sebbene ogni difetto del meccanismo della difesa antiossidante, come ad esempio il deficit di G6PD, sostanzialmente aumenta la suscettibilità all'emolisi, alcuni farmaci possono determinare emolisi ossidativa anche nei soggetti normali di solito entro poche ore o giorni dopo l'inizio dell'esposizione alla sostanza.

Il nitrito di amile e il nitrito di butile, per via inalatoria, sono stati utilizzati per incrementare le prestazioni sessuali. I nitriti si legano all'emoglobina, formando metaemoglobinemia che può essere così marcata da indurre coma. La metaemoglobinemia e l'emolisi sono più evidenti nei pazienti con carenza di G6PD. L'eventuale presenza di quest'ultimo disordine dovrebbe essere sospettata se dopo infusione di blu metilene non si ha un rapido ritorno del sangue dal colore cioccolato alla normalità.

VII-D. Malattia epatica

L'epatite dovuta a infezioni virali (B e C) è meno frequente nella TI che nei pazienti con TM, dal momento che le trasfusioni di sangue sono meno comuni nella TI. Nei pazienti con TI sono frequentemente osservate alterazioni degli enzimi epatici (aumento dell'alanina e dell'aspartato aminotransferasi), principalmente a causa della compromissione epatica dovuta al sovraccarico di ferro. La normalizzazione dei livelli degli enzimi epatici si osserva spesso nel corso della terapia ferrochelante.

VIII. Crampi alle gambe

Diversi fattori possono determinare gambe alle gambe, come disturbi elettrolitici (ipocalcemia), alterazioni endocrine, neuromuscolari e cause vascolari. Un terzo dei pazienti con TM è affetto da crampi alle gambe, con dolori muscolari e debolezza. La diagnosi differenziale include ipocalcemia e ipoparatiroidismo.

VIII-A. Ipocalcemia

Nei bambini sono stati individuate numerose cause acquisite di ipoparatiroidismo, tra cui interventi chirurgici alla tiroide e deposizione di ferro nelle ghiandole paratiroidi dovute ad emotrasfusioni frequenti (come nella β -talassemia major).

VIII-B. Ipoparatiroidismo

Negli ultimi due decenni, sono stati osservati molti casi di ipoparatiroidismo (IPT), nella β -talassemia major. Si ritiene che IPT sia soprattutto conseguenza dell'accumulo di ferro nelle ghiandole paratiroidi. L'insorgenza di IPT è preceduta o seguita nella maggior parte dei pazienti da altre endocrinopatie e/o da complicanze cardiache. Non vi è una chiara relazione tra IPT e i livelli di ferritina sierica, suggerendo sia una sensibilità individuale alla tossicità da ferro o un precoce danno della ghiandola paratiroidea prima della chelazione. Inoltre, la ridotta incidenza di nuovi casi di IPT, dopo l'introduzione di nuovi regimi di trattamento ferrochelante, suggerisce che la chelazione ha potuto contribuire a prevenire lo sviluppo di IPT.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

A

- Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest* 1995;107(1):50-3.
- Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, Joussef J, Rombos J, Loukopoulos D. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood* 2001;97:3411-6.
- Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moysakis I, Karagiorga M. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest* 2005;127:1523-30.
- Aessopos A, Farmakis D. Pulmonary hypertension in beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:342-9.
- Aessopos A, Kati M, Farmakis D. Heart disease in thalassemia intermedia: a review of the underlying pathophysiology. *Haematologica* 2007;92:658-65.
- Aessopos A, Farmakis D, Taktikou H, Loukopoulos D. Doppler-determined peak systolic tricuspid pressure gradient in persons with normal pulmonary function and tricuspid regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:645-9.
- Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion* 2007;47:792-800.
- Aessopos A, Karabatsos F, Farmakis D, Katsantoni A, Hatziliami A, Youssef J, Karagiorga M. Pregnancy in patients with well-treated beta-thalassaemia: outcome for mothers and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1999, 180(2 Pt 1):360-5
- Agarwal, MB, Gupte, SS, Viswanathan, C, Vasandani, D., Ramanathan, J., Desai, N., Puniyani RR & Chhablani AT. Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion dependent thalassaemia: Indian trial. *Br J Haematol*, 1992, 82, 460-466.
- Al-Refaie FN, Wonke B, Hoffbrand AV, Wickens DG, Nortey P & Kontoghiorghes GJ. Efficacy and possible adverse effects of the oral iron chelator 1,2- dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in thalassemia major [see comments]. *Blood*, 1992, 80, 593-599. American Association of Blood Banks Technical Manual, 15th Edition, Brecher M, Editor, 2005, Bethesda, MD.
- Anderson LJ, Westwood MA, Prescott E, Walker JM, Pennell DJ, Wonke B. Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low liver iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine. *Acta Haematol*. 2006;115(1-2):106-8
- Anderson LJ, Westwood MA, Holden S et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol*. 2004;127(3):348-55

Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*, 2002;17;360(9332):516-20

Anderson LJ, Holden S, Davis B et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171-9

Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, Tonucci P, Rapa S, et al. 2000. Long-term survival of exthalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;. 25: 401-4

Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A et al. Effects of iron overload and HCV positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassaemia following bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100:17-21

Angelucci E, Lucarelli G. Bone marrow Transplantation for Thalassaemia. In *Disorders of Hemoglobin – Genetics, pathophysiology, and clinical managements*. Edited by Martin H Steinberg, Bernard G. Forget, Douglas R Higgs and Ronald L. Nagel. Cap 39, pages 1052-1072. 2001 Cambridge University Press

Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. *N Engl J Med*. 2000, 3;343(5):327-31

Angelucci E, Giovagnoni A, Valeri G, Paci E, Ripalti M, Muretto P, McLaren C, Brittenham GM & Lucarelli G. Limitations of magnetic resonance imaging in measurement of hepatic iron. *Blood*, 1997, 90, 4736-4742.

Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, Galimberti M, Giardini C, Gaziev D, Polchi P. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassaemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassaemia Patients. *Blood* 1997; 90: 994-8

Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol*. 1995;89:757-61

Antoniou M and Grosveld F. Genetic approaches to therapy for the haemoglobinopathies. In: *Blood Cell Biochemistry, Volume 8: Hematopoiesis and Gene Therapy*, Fairbairn and Testa (eds). Kluwer, New York. 219-242, 1999

Ansari S, Kivan AA, Tabaroki A. Pregnancy in patients treated for beta thalassaemia major in two centres (Ali Asghar Children's Hospital and Thalassaemia Clinic): outcome for mothers and newborn infants. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23:33-7

Arden GB, Wonke B, Kennedy C & Huehns ER. Ocular changes in patients undergoing long term desferrioxamine treatment. *B J Ophthalmol.*, 1984, 68, 873-877.

Aydinok Y, Evans P, Terzi A, Cetiner N, Porter JB. Randomised Prospective Evaluation of Iron Balance, Chelation Efficiency, Urine Excretion and NTBI Progression with Deferiprone (DFP) or Deferoxamine (DFO) Monotherapy or with Combined DFP Plus DFO. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 2005, 106: Abstract 2698

B

Bank A, Dorazio R and Leboulch P. A phase I/II clinical trial of β -globin gene therapy for β thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:308-316

Berdoukas VA, Kwan YL, Sansotta ML. A study on the value of red cell exchange transfusion in transfusion dependent anaemias. *Clin Lab Haematol*, 1986, 8(3): 209-20

Blake DR, Winyard P, Lunec J, Williams A, Good PA, Crewes SJ, Gutteridge JMC, Rowley D, Halliwell B, Cornish A & Hider RC. (1985) Cerebral and ocular toxicity induced by desferrioxamine. *Quarterly Journal of Medicine*, 56, 345-355.

Boone KE, Watters DA. The incidence of malaria after splenectomy in Papua New Guinea. *Br Med J*. 1995;311(7015):1273

Boosalis MS, Bandyopadhyay R, Bresnick EH, et al. Short-chain fatty acid derivatives stimulate cell proliferation and induce STAT-5 activation. *Blood*. 2001;97:3259-3267

Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P et al. Cardiac morbidity and mortality in Desferrioxamine or Deferipronetreated patients with thalassaemia major. *Blood* (2006), 107(9): 3733-3737.

Borgna-Pignatti C. Thalassaemia. A few new tiles in a large mosaic. *Haematologica*. 2006, 91(9):1159-61. Review

Borgna-Pignatti C, Rigon F, Merlo L et al. Thalassaemia minor, the Gilbert mutation, and the risk of gallstones. *Haematologica*. 2003;88:1106-1109

Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De SP et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004, 89(10):1187-93.

Bosquet J, Navarro M, Robert G, Aye P & Michel FB. (1983) Rapid desensitisation for desferrioxamine anaphylactoid reaction. *Lancet*, 2, 859-860.

Bourantas K, Economou G, Georgiou J. Administration of high doses of recombinant human erythropoietin to patients with β thalassaemia intermedia: a preliminary trial. *Eur J Haematol*. 1997;58:22-25

Brecker M, ed. *Technical Manual*, 14th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2003: 162

Brecker M, ed. *Technical Manual*, 14th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2003: 183

Brittenham GM, Griffith PM, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassaemia major. *New Eng J Med*. 1994;331(9):567-73

Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, Martin MB, Griffith PM, Nienhuis AW, Young NS, Allen CJ, Farrell DE & Harris JW. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major.

Am J Hematol, 1993, 42(1), 81-85.

Bronspiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassaemia major. N Engl J Med, 1990, 323 (11): 713-9

Buchholz DH, AuBuchon JP, Snyder EL, Kandler R, Edberg S, Piscitelli V, Pickard C, Napychank P. "Removal of Yersinia enterocolitica from AS-1 red cells." Transfusion. 1992;32:667-72

Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. Am J Med, 1971, 51(2): 209-21

Butwick A, Findley I, Wonke B. Management of pregnancy in a patient with beta thalassaemia major. Int J Obstet Anesth. 2005;14:351-4

C

Camaschella C, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia. Haematologica. 1995;80:58-68

Cao A, Jung M, Stamatoyannopoulos G. Hydroxamic acid derivatives induce g globin gene expression in vivo [abstract]. Blood Cells Mol Dis. 2005;34:80

Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, Aydinok Y, Kattamis A, Kilinc Y, Porter J, Capra M, Galanello R, Fattoum S, Drelichman G, Magnano C, Verissimo M, Athanassiou-Metaxa M, Giardina P, Kourakli-Symeonidis A, Janka-Schaub G, Coates T, Vermynen C, Olivieri N, Thuret I, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Marks P & Alberti D. (2006) A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood, 107, 3455-3462.

Cappellini MD. Overcoming the challenge of patient compliance with iron chelation therapy. Semin Hematol. 2005;42:S19-S21

Cappellini MD, Cerino M, Marelli S, Fiorelli G. Thalassaemia intermedia: clinical aspects and management. Haematologica. 2001;86(Suppl 1):194-196

Cappellini MD, Graziadei G, and Ciceri L, et al. Oral isobutyramide therapy in patients with thalassaemia intermedia: Results of a phase II open study. Blood Cells Mol Dis. 2000;26:105-111

Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomised patients with thalassaemia intermedia. Br J Haematol. 2000;111:467-473

Carmina E, Di Fede G, Napoli N, et al. Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassaemia major. Calcif Tissue Int. 2004;74:68-71

Castelli R, Graziadei G, Karimi M, Cappellini MD. Intrathoracic masses due to extramedullary haematopoiesis. Am J Med Sci. 2004;328:299-303

Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G & Cianciulli P. (2005) LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol*, 18, 277-287.

Cazzola M, Borgna-Pignatti C, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*. 1997;37(2):135-40

Cazzola M, DeStefano P, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C, Barella S, Cao A, Galanello R. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J Haem*. 1995;89:473-8

Ceci A, Baiardi P, Catapano M, Felisi M, Cianciulli P, et al. Risk factors for death in patients with β -thalassaemia major: results of a case-control study. *Haematologica* (2006), 91(10): 1420-1.

Ceci A, Baiardi P, Felisi M, Cappellini MD, Carnelli V, De Sanctis V, Galanello R, Maggio A, Masera G, Piga A, Schettini F, Stefano I & Tricta F. (2002) The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol*, 118, 330-336.

Centis F, Tabellini L, Lucarelli G, et al. The importance of erythroid expansion in determining the extent of apoptosis in erythroid precursors in patients with betathalassaemia major. *Blood*. 2000;96:3624-3629.

Chan YL, Pang LM, Chik KW, Cheng JC, Li CK. Patterns of bone diseases in transfusiondependent homozygous thalassaemia major: predominance of osteoporosis and desferrioxamine-induced bone dysplasia. *Pediatr Radiol*. 2002;32:492-497

Chatterjee R, Gemidjioglu ME, Helal MA, Cullum I, Porter JB. Hypogonadism is a key contributor to the severity of osteoporosis in thalassaemic patients. 8th International Conference on Thalassaemia and the Haemoglobinopathies (TIF), 2001, Abstract 070:157.

Chatterjee R, Katz M. Reversible hypogonadotrophic hypogonadism in sexually infantile male thalassaemic patients with transfusional iron overload. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Jul;53(1):33-42

Chehal A, Aoun E, Koussa S et al. Hypertransfusion: a successful method of treatment in thalassaemia intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary haematopoiesis. *Spine*. 2003;28:E245-E249

Chiodo AA, Alberti PW, Sher GD, Francombe WH & Tyler B. Desferrioxamine ototoxicity in an adult transfusion-dependent population. *J Otolaryngol*, 1997, 26, 116-122.

Choudhry VP, Pati HP, Saxena A & Malaviya AN. Deferiprone, efficacy and safety. *Indian J Pediatr*, 2004, 71, 213-216.

Chung BH, Ha SY, Chan GC, Chiang A, Lee TL, Ho HK, Lee CY, Luk CW and Lau YL. Klebsiella infection in patients with thalassaemia. *Clin. Infect. Dis*. 2003; 36 (5): 575-579.

Cohen A, Masera G, Zoumbos N, Uysal Z, Boulet D, Watman N, Loggetto S, Opitz H, Gathmann I & Alberti D. Effect of iron intake on control of body iron in patients with thalassemia major treated with deferasirox. *Blood*, 2005, 106, Abstract 622.

Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V & Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood*, 2003, 102, 1583-1587.

Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C & Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol*, 2000, 108, 305-312.

Cohen A, Markenson AL, Schwarz E. "Transfusion requirements and splenectomy in thalassaemia major." *Journal of Paediatrics*. 1980;97:100-2

Cohen AR, Mizanin J, Schwarz E. Rapid removal of excessive iron with daily, high dose, intravenous chelation therapy. *J Pediatr*, 1989, 115(1): 151-5

Collins AF, Pearson HA, Giardina P, McDonagh KT, Brusilow SW, Dover GJ. Oral sodium phenylbutyrate therapy in homozygous beta thalassaemia: a clinical trial. *Blood*. 1995;85:39-43

Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1991;325:675-80

Constantoulakis P, Knitter G, Stamatoyannopoulos G. On the induction of foetal haemoglobin by butyrates: in vivo and in vitro studies with sodium butyrate and comparison of combination treatments with 5-AzaC and AraC. *Blood*. 1989;74:1963-1971

D

Daar S, Taher A, Pathare A, Krahn U, Gathmann I, Nick H & Hadler D. (2005) Plasma LPI in Thalassemia Patients before and after Treatment with Deferasirox (ExjadeR, ICL670). *Blood*, 106, Abstract 2697.

Daskalakis GJ, Papageorgiou IS, Antsaklis AJ, Michalakis SK. Pregnancy and homozygous beta thalassaemia major. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:1028-32

Davies SC, Marcus RE, Hungerford JL, Miller HM, Arden GB & Huehns ER. (1983) Ocular toxicity of high-dose intravenous desferrioxamine. *Lancet*, 2, 181-184.

Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH & Porter JB. (2004) Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*, 104, 263-269.

Davis BA & Porter JB. (2002) Results of long term iron chelation treatment with deferoxamine. *Adv Exp Med Biol*, 509, 91-125.

Davis BA & Porter JB. (2000) Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta thalassemia. *Blood*, 95, 1229-1236.

Deech R. Legal and ethical responsibilities of gamete banks. *Hum Reprod*. 1998;May;13 Suppl 2:80-3;discussion 84-9. Review

Deugnier Y. Human hepatic iron overload syndromes. *Bull Acad Natl Med*, 2005, 189(8):1665-7

De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C, on behalf of the Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of Endocrine Complications and Short Stature in Patients with Thalassaemia major: A Multicenter Study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Ped Endocrinol Rev* 2004; 2 (Suppl. 2):249-255

De Sanctis V, Urso L. Clinical experience with growth hormone treatment in patients with beta-thalassaemia major. *Bio Drugs* 1999; 11:79-85

De Sanctis V, Pintor C, et al., Multicentre study on endocrine complications in thalassaemia major. *Clinical Endocrinology*. 1995;42:581-6

De Sanctis V, Atti G, Banin P, Orzincolo C, Cavallini AR, Patti D, Vullo C. Growth in thalassaemia major. *Acta Med Auxol* 1991; 23:29-36

De Virgillis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, Varsi A, Sanna G, Podda G & Fodde M. Desferrioxamine induced growth retardation in patients with thalassaemia major. *Journal of Pediatrics*, 1988, 113:661-669.

Del Vecchio GC, Schettini F, Piacente L, De Santis A, Giordano P & De Mattia D. Effects of deferiprone on immune status and cytokine pattern in thalassaemia major. *Acta Haematol*, 2002, 108(3):144-149.

Dettelbach HR, Aviado DM. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its haemorrhologic effect for the treatment of intermittent claudication. *J Clin Pharmacol*. 1985;25:8-26

Dini G, Miano M, Morreale G, Lanino E. Transplantation of bone marrow from unrelated donors in Italy:activity and results. *Ann 1st Super Sanita* 1999, 35(1):7-11

Dixit A, Chatterjee TC, Mishra P et al. Hydroxyurea in thalassaemia intermedia-a promising therapy. *Ann Hematol*. 2005;84:441-446

Dunbar C, Travis W, Kan YW, Nienhuis AW. 5-Azacytidine treatment in a beta (0)-thalassemic patient unable to be transfused due to multiple allo-antibodies. *Br J Haematol*. 1989;72:467-468

E

Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassaemia. *Blood*. 2002;99:36-43

Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *BMJ* 1973; 1:657-662

F

Fathallah H and Atweh GF. Induction of foetal haemoglobin in the treatment of sickle cell disease. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program*. 2006; 58-62

Fiorelli G, Fargion S, Piperno A et al. Iron metabolism in thalassaemia intermedia. *Haematologica*. 1990;75(Suppl. 5);89-95

Fischer R, Longo F, Nielsen P, Engelhardt R, Hider RC & Piga A. (2003) Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. *Br J Haematol*, 121, 938-948.

Freeman AP, Giles RW, Berdoukas VA, Walsh WF, Choy D & Murray PC. (1983) Early left ventricular dysfunction and chelation therapy in thalassaemia major. *Ann Intern Med*, 99, 450-454.

Friedman DF, Jawad AF, Martin MB, Horiuchi K, Mitchell CF, Cohen AR: Erythrocytapheresis to reduce iron loading in thalassaemia. *Blood*. 102:121a, 2003.

Fucharoen S, Siritanaratkul N, Winichagoon P, et al. Hydroxyurea increases HbF levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in beta thalassaemia/HbE disease. *Blood*. 1996;87:887-892

G

Gabutti V & Piga A. (1996) Results of longterm iron-chelating therapy. *Acta Haematol*, 95, 26-36.

Galanello R, Kattamis A, Piga A, Fischer R, Leoni G, Ladis V, Voi V, Lund U & Tricta F. (2006a) A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassaemia. *Haematologica*, 91, 1241-1243.

Galanello R, Piga A, Forni GL, Bertrand Y, Foschini ML, Bordone E, Leoni G, Lavagetto A, Zappu A, Longo F, Maseruka H,

Hewson N, Sechaud R, Belleli R & Alberti D. (2006b) Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with betathalassaemia major. *Haematologica*, 91, 1343-1351.

Galanello R, Piga A, Alberti D, Rouan MC, Bigler H & Sechaud R. (2003) Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassaemia. *J Clin Pharmacol*, 43, 565-572.

Galanello R, Piras S, Barella S et al. Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol*. 2001;115:926-928

Gambari R and Fibach E. Medicinal chemistry of foetal haemoglobin inducers for treatment of beta-thalassaemia. *Curr Med Chem*. 2007;14:199-212

Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med*. 1996;334:815-20

Gimmon Z, Wexler WR, Rachmilewitz EA. Juvenile leg ulceration in beta-thalassaemia major and intermedia. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69:320-325

Global Report on Birth Defects, March of Dimes, 24 – 25 (2006)

Gomber S, Saxena R & Madan N. (2004) Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassaemic children. *Indian Pediatr*, 41, 21-27.

H

Ha SY, Chik KW, Ling SC, Lee AC, Luk CW, Lam CW, Ng IO & Chan GC. (2006) A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin*, 30, 263-274.

Han XD, Lin C, Chang J, Sadelain M, Kan YW. Fetal gene therapy of alfa-thalassaemia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104:9007-9011

Haemoglobin E-beta-thalassemia. *Thalassemia International Federation*, chapter 12, 2002.

Hershko C & Rachmilewitz E. (1979) Mechanism of desferrioxamine induced iron excretion in thalassaemia. *Brit. J. Haematol*, 42, 125-132.

Hoffbrand AV, F, AL-R., Davis B, Siritanakatkul N, Jackson BF, Cochrane J, Prescott E & Wonke B. (1998) Long-term trial of deferiprone in 51 transfusiondependent iron overloaded patients. *Blood*, 91, 295-300.

Hui L, Leung MP, Ha SY, Chau AK, Cheung YF. Early detection of left ventricular dysfunction in patients with beta-thalassaemia major by dobutamine stress echocardiography. *Heart*. 2003;89:669-70

I

Inati A, Taher A, Ghorra S, Koussa S, Taha M, Aoun E, Sharara AI. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin in thalassaemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2005;130:644-6

J

Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Nielsen JL & Ellegaard J. (2003) Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood*, 101, 91-96.

K

von Kalle C, Baum C and Williams DA. Lenti in red: progress in gene therapy for human haemoglobinopathies. *J Clin Invest*. 2004;114:889-891

Karimi M, Darzi H, Yavarian M. Hematologic and clinical responses of thalassaemia intermedia patients to hydroxyurea during 6 years of therapy in Iran. *J Pediatr Hematol. Oncol*. 2005;27:380-385

Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, Kelekis NL, Alexopoulou E, Papatotiriou I, Drakaki K, Kaloumenou I, Galani A & Kattamis C. (2006) Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferrioxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis*, 36, 21-25.

Krajaejun T, Sathapatayavongs B, Prachartam R, Nitiyanant P, Leelachaikul P, Wanachiwanawin W et al. Clinical and epidemiological analyses of human pythiosis in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006;43(5):569-576

L

Landgren O, Bjorkholm M, Konradsen HB, Soderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomised individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med.* 2004;255(6):664-673

Lasco A, Morabito N, Gaudio A, et al. Osteoporosis and beta-thalassaemia major: role of the IGF-I/IGFBP-III axis. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:338-344

Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Buemi M, Wasniewska M, Frisina N. Effects of hormonal replacement therapy on bone metabolism in young adults with beta-thalassaemia major. *Osteoporosis Int.* 2001;12:570-575

Lavelle D, Vaitkus K, Hankewych M, Singh M, DeSimone J. Effect of 5-aza-2'-deoxycytidine (Dacogen) on covalent histone modifications of chromatin associated with the epsilon-, gamma-, and beta-globin promoter in *Papio anubis*. *Exp Hematol*, 2006, 34(3):339-47

Leandros E et al. Hand-assisted laparoscopic surgery with a Pfannenstiel incision in beta thalassaemia patients: initial experience. *World J Surg.* 2006;30:1216-20

Lefrere JJ, Maniez-Montreuil M, Morel P, Defer C, Laperche S. Safety of blood products and B19 parvovirus. *Transfus Clin Biol.* 2006;13(4):235-241

Leung CF, Lao TT, Chang AM. Effect of folate supplement on pregnant women with betathalassaemia minor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1989;33:209-13

Levings PP and Bungert J. The human globin locus control region. *Eur J Biochem.* 2002;269:1589-1599

Ley TJ, DeSimone J, Anagou NP, et al. 5-Azacytidine selectively increases g-globin synthesis in a patient with beta+ thalassaemia. *N Eng J Med.* 1982;307:1469-1475

Li CK, Chan PK, Ling SC, Ha SY. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2002;117:755-8

Lowrey CH, Nienhuis AW. Brief report: treatment with azacitidine of patients with end-state beta-thalassaemia. *N Eng J Med.* 1993;329:945

Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Politi P, Durazzi SM, Muretto P, Albertini F. Bone marrow transplantation in patients with thalassaemia. *N Engl J Med.* 1990; 322:417-21.

Lucarelli G. Edt. et al. Proceedings of the Third International Symposium on Bone Marrow Transplantation in Thalassaemia, Pesaro, 1996. *Bone Marrow Transplantation*, 1997;19 (Suppl.2)

M

Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P, Di Gregorio F, Garozzo G, Malizia R, Magnano C, Mangiagli A, Quarta G, Rizzo M, D'Ascola DG, Rizzo A & Midiri M. (2002) Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassaemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis*, 28, 196-208.

Mahachoklertwattana P. Zoledronic acid for the treatment of thalassaemia-induced osteonecrosis. *Haematologica*. 2006 Sep;91(9):1155A

Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Sirisriro R, Choubtum L, Sriphrapadang A, Rajatanavin R. Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with beta-thalassaemia disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:273-279

Mankidy R, Faller DV, Mabaera R, Lowrey C, Boosalis M, White G, Castaneda SC, and Perrine SP. Dissociation of an HDAC-3/ NCoR repressor complex is associated with highlevel induction of the gamma-globin gene promoter by potent SCFAD. *Blood*. 2006;108:3179-3186

March of Dimes (2006). Global Report on Birth Defects

Marcus RE, Davies SC, Bantock HM, Underwood SR, Walton S, Huehns ER. Desferrioxamine to improve cardiac function in iron-overloaded patients with thalassemia major. *Lancet*, 1984;1(8373):392-3

Marzano A, Angelucci E, Andreone P et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Digest Liver Dis* 2007; doi:10.1016/j.dld.2006.12.017

May C, Rivella S, Callegari J, Heller G, Gaenslerk KML, Luzzatto L and Sadelain M. Therapeutic haemoglobin synthesis in bthalassaemic mice expressing lentivirusencoded human β -globin. *Nature*. 2000;406:82-86

Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, Locatelli F, Fischer A, Egeler RM, Or R, Peters C, Ortega J, Veys P, Bordigoni P, Iori AP, Niethammer D, Rocha V, Dini G. Trends of Haematopoietic Stem cell Transplantation in Children during the last 3 decades: a survey from the Paediatric Diseases Working Party of the European Blood and Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 89-99.

Michail-Merianou V, Pamphili-Panousopoulou L, Piperi-Lowes L, Pelegrinis E, Karaklis A. Alloimmunization to red cell antigens in thalassemia: comparative study of usual versus better-match transfusion programmes. *Vox Sanguinis*. 52:95-8, 1987.

Miccio A, Cesari R, Lotti F, Rossi C, Tiboni F, Sanvito F, Ponzoni M, Routledge S, Antoniou M and Ferrari G. Long-term correction of beta thalassaemia by transplantation of transduced hematopoietic stem cells. *Mol Ther*. 2006;13, Supplement 1: S30

Miller KB, Rosenwasser LJ, et al. Rapid desensitisation for desferrioxamine anaphylactic reaction. *Lancet* 1981, (i): 1059

Miniero R, Rocha V, Saracco P, Locatelli F, Brichard B, Nagler A, Roberts I, Yaniv I, Beksac M, Bernaudin F, Gluckman E. Cord blood transplantation (CBT) in hemoglobinopathies. Eurocord. *Bone Marrow Transplant* 1998;22 Suppl 1:S78-9

de Montalembert M, Girot R, Revillion Y, Jan D, Adjrad L, Ardjoun FZ, Belhani M, Najean Y. Partial splenectomy in homozygous β -thalassaemia. *Arch Dis Child*. 1990;65:304-7

Modell B. Total management of thalassaemia major. *Arch Dis Child*. 1977;52(6):489-500

Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Atteritano M, Pizzoleo MA, Cincotta M, La Rosa M, Guarino R, Meo A, Frisina N. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassaemia induced osteoporosis: new pieces of the puzzle. *J Bone Miner Res.* 2004;19:722-7

Morell A, ZLB Central Laboratory Swiss Red Cross, Bern Switzerland, 2000. Pathogen inactivation of labile blood products.

Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M et al. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol.* 2003;121:187-189

Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of Cirrhosis in Patients Cured of Thalassemia by Bone Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 2002; 136:667-72.

N

Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Koussa S, Inati A, Taher AT. Pregnancy in patients with beta-thalassaemia intermedia: outcome of mothers and newborns. *Am J Hematol.* 2006;81:499-502

National Evidence-Based Clinical Guidelines Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems_. February 2004. <http://www.rcog.org.uk>.

Nienhuis AW, Dunbar CE and Sorrentino BP. Genotoxicity of retroviral integration in hematopoietic cells. *Mol Ther.* 2006;13:1031-1049

Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Sechaud R, Krebs-Brown AJ, Anderson JR, Alberti D, Sizer KC & Nathan DG. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet.* 2003, 361:1597-1602.

Nisli G, Kavakli K, Vergin C, Oztop S, Cetingul N. Recombinant human erythropoietin trial in thalassaemia intermedia. *J Trop Pediatr.* 1996;42:330-334

O

Olivieri NF. The beta-thalassaemias, *N Engl J Med.* 1999;341:99-109

Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA, Burt AD & Fleming KA. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major [see comments]. *N Engl J Med.* 1998, 339:417-423.

Olivieri NF & Brittenham GM. Ironchelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.* 1997a, 89:739-761.

Olivieri NF, Rees DC, Ginder GD, et al. Treatment of thalassaemia major with phenylbutyrate and hydroxyurea. *Lancet.* 1997;350:491-492

Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, Berkovitch M, Blendis LM, Cameron RG, McClelland RA, Liu PP, Templeton DM & Koren G. Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *N Engl J Med.* 1995, 332:918-922.

Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G & Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta thalassemia. *New Engl J Med*, 1994, 331:574-578.

Olivieri NF, Koren G, Harris J, Khattak S, Freedman MH, Templeton DM, Bailey JD & Reilly BJ. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *American Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 1992,14: 48-56.

Olivieri NF, Koren G, Hermann C, Bentur Y, Chung D, Klein J, St Louis P, Freedman MH, McClelland RA & Templeton DM. (1990) Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron loaded patients. *Lancet*, 336, 1275-1279.

Olivieri NF, Buncie JR, Chew E, Gallanti T, Harrison RV, Keenan N, Logan W, Mitchell D, Ricci G, Skarf B, Taylor M & Freeman MH. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous desferrioxamine infusions. *N Engl J Med*, 1986, 314(14):869-873.

Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, Leoni G, Muroli PP & Galanello R. (2005) Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica*, 90, 1309-1314

Origa R, Fiumana E et al. Osteoporosis in beta-thalassaemia: Clinical and genetic aspects. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:451-6

Orr D. Difficult intubation: a hazard in thalassaemia. A case report. *Br J Anaesth*. 1967;39:585-6

P

Pace BS and Zein S. Understanding mechanisms of A-globin gene regulation to develop strategies for pharmacological foetal haemoglobin induction. *Developmental Dynamics*. 2006;235:1727-1737

Pedersen FK. Post-splenectomy infections in Danish children splenectomised 1969-1978. *Acta Ped Scand*. 1983;72:589-95

Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Tanner MA, Smith GC, Westwood MA, Wonke B & Galanello R. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*, 2006, 107:3738-3744.

Pepe A, Lombardi M, Positano V, Cracolici E, Capra M, et al. Evaluation of the efficacy of oral Deferiprone in beta-thalassaemia major by multislice multiecho T2*. *Eur. J. Haematol*. (2006), 76(3): 183-92.

Perera D, Pizzey A, Campbell A, Katz M, Porter J, Petrou M, Irvine DS, Chatterjee R. Sperm DNA damage in potentially fertile homozygous beta-thalassaemia patients with iron overload. *Hum Reprod*. 2002;17:1820-5

Perrine SP, Castaneda SA, Boosalis MS, White GL, Jones BM and Bohacek R. Induction of foetal globin in beta-thalassaemia: Cellular obstacles and molecular progress. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:257-265

Perrine SP. Haemoglobin F-new targets, new path. *Blood*. 2006;108:783-784
Perrine SP. Foetal globin induction - Can it cure beta-thalassaemia? *Hematology, Am Soc Hem Education Programme*, December 2005

Perrine SP, Ginder G, Faller DV, et al. A shortterm trial of butyrate to stimulate foetalglobin-gene expression in the beta-globin disorders. *N Eng J Med*. 1993;328:129-131

Persons DA and Tisdale JF. Gene therapy for the haemoglobin disorders. *Semin Hematol*. 2004;41:279-286

Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, Donato G, Bordone E, Lavagetto A, Zanaboni L, Sechaud R, Hewson N, Ford JM, Opitz H & Alberti D. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassaemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica*, 2006, 91:873-880.

Piga A, Galggioti C, Rogliacco E, Tricta F. Comparative effects of Deferiprone and Desferrioxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassaemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* (2003), 88(5): 489-496.

Piga A, Luzzatto L, Capalbo P, Gambotto S, Tricta F & Gabutti V. (1988) High dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassaemic patients. *European Journal Haematology*, 40, 380-381.

Pippard M, Johnson D, Callender S & Finch C. (1982) Ferrioxamine excretion in iron loaded man. *Blood*, 60, 288-294.

Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet*. 1979;2:819-821

Pootrakul P, Vongsmasa V, Laongpanich P, Wasi P. Serum ferritin levels in thalassaemia and the effect of splenectomy. *Acta Haematologica*, 1981, 12:90-3

Porter JB. (2005) Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. *Semin Hematol*, 42, S14-18.

Porter JB, Tanner MA, Pennell DJ, Eleftheriou P. Improved Myocardial T2* in Transfusion Dependent Anemias Receiving ICL670 (Deferasirox). *Blood*, 2005, 106:1003a, Abstract 3600.

Porter JB, Abeyasinghe RD, Marshall L, Hider RC & Singh S. Kinetics of removal and reappearance of non-transferrin-bound plasma iron with desferrioxamine therapy. *Blood*, 1996, 88:705-714.

Porter JB & Davis BA. Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2002, 15:329-368.

Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA & Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol*, 1989, 73:403-409.

Premawardhena et al. HaemoglobinE-s-Thalassaemia: Progress Report from the International Study Group. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1054:33-39

Pringle KC, Spigos DG, Tan WS, Politis C, Pang EJ, Reyez HM et al. Partial splenic embolisation in the management of thalassaemia major. *J Pediatr Surg.* 1982;017(6):884-891

R

Rachmilewitz EA, Aker M. The role of recombinant human erythropoietin in the treatment of thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850:129-138

Rahav G, Volach V, Shapiro M, Rund D, Rachmilewitz EA, Goldfarb A. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. *Br J Haematol.* 2006;133(6):667-674

RCOG clinical Green Top Guidelines. Management of HIV in Pregnancy (39) - April 2004. <http://www.rcog.org.uk>.

Rebulla P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. *Lancet.* 1991;337:277-80

Reich S, Buhner C, Henze G, et al. Oral isobutyramide reduces transfusion requirements in some patients with homozygous beta-thalassaemia. *Blood* 2000;96:3357-3363

Report of a joint WHO/March of Dimes Meeting, 5 – 15, May 2006

Rivella S, May C, Chadburn A, Riviere I and Sadelain M (2003) A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral mediated human β -globin gene transfer. *Blood.* 2003;101:2932-2939

Roselli EA, Cesari R, Miccio A, Tiboni F, Corbella P, Rossi C, Biral E, Markteli S, Antoniou M, Andreani M, Lucarelli G and Ferrari G. Gene Therapy for β -thalassaemia: Preclinical studies on human cells. *Mol Ther.* 2006;13, Supplement 1: S257

S

Sabato AR, de Sanctis V, Atti G, Capra L, Bagni B, Vullo C. Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassaemia major. *Arch Dis Child.* 1983;58(2):120-7

Sadelain M. Recent advances in globin gene transfer for the treatment of β -thalassaemia and sickle cell anaemia. *Curr Opin Hematol.* 2006;13:142-148
Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006 Jun 17;367(9527):2010. Review

Saxon BR, Rees D, Olivieri NF. Regression of extramedullary haemopoiesis and augmentation of foetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in beta-thalassaemia. *Br J Haematol.* 1998;101:416-419

Sharara AI, Aoun E, Koussa S, Inati A, Taher A. Treatment of acute hepatitis C in a child with thalassaemia major using weight-based peginterferon alpha-2b. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1221.

Sharara AI, Hunt CM, Hamilton JD. Hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996;125:658-68.
Silva M, Grillo D, Benito A, Richard C, Nunez G, Fernandez-Luna JL. Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL and Bcl-2. *Blood.* 1996;88:1576-1582

Singer DB. Postsplenectomy sepsis. *Perspect Pediatr Pathol.* 1973;1:285-311:285-311
Singer ST, Sweeters N, Vichinsky E, Wagner AJ, Rachmilewitz EA. A dose-finding and safety study of darbepoetin alfa (erythropoiesis stimulating protein) for the treatment of anaemia in patients with thalassaemia intermedia [abstract]. *Blood.* 2003;102:268a

Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusiondependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood.* 96:3369-73, 2000.

Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? *Am J Hematol.* 1999;60:24-6

Skordis N, Christou S, Koliou M, Pavlides N, Angastiniotis M. Fertility in female patients with thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998;11 Suppl 3:935-43

Spanos T, Ladis V, Palamidou F, Papassotiriou I, Banagi A, Premetis E, Kattamis C. The impact of neocyte transfusion in the management of thalassaemia. *Vox Sanguinis.* 70:217-23, 1996.

Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. "Red cell alloantibodies in patients with thalassemia." *Vox Sanguinis* 1990;58:50-5

Spoulou VI, Tsoumas DL, Ladis V, Spentzou A, Theodoridou MC. Natural and vaccine induced immunity against *Haemophilus influenzae* type β in patients with beta thalassaemia. *Vaccine.* 2006;24(16):3050-3053

St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E & Lindeman R. (2005) Non invasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood,* 105, 855-861.

Stamatoyannopoulos G (2005) Prospects for developing a molecular cure for thalassemia. *Hematology,* 10 Suppl 1:255-257

Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current clinical and pathophysiologic considerations. *Lung.* 184:177-85, 2006.

T

Taher A, Abou-Mourad Y, Abchee A et al. Pulmonary thromboembolism in betathalassaemia intermedia: are we aware of this complication? *Hemoglobin.* 2002;26:107-112

Taher A, Ismaeel H, Cappellini MD. Thalassaemia Intermedia: Revisited. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;37:12-20

Taher A, Ismaeel H, Mehio G, Bignamini D, et al. The incidence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost.* 2006;96:488-91

Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007 April 10;115(14):1876-84

Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8(3):543-7

Tanner JM. *Growth at adolescence.* 2nd Ed. Springfield: Charles C Thomas Publisher, 1962

Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV & Wonke B. (2000) Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*, 110, 971-977.

Thalassemia International Federation (2002) Haemoglobin E-beta-thalassaemia. Chap. 12

Tondury P, Zimmermann A, Nielsen P & Hirt A. (1998) Liver iron and fibrosis during long-term treatment with deferiprone in Swiss thalassaemic patients. *British Journal of Haematology*, 101, 413-415.

Tuck SM, Jensen CE, Wonke B, Yardumian A. Pregnancy management and outcomes in women with thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998;11 (3):923-8

V

Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(4):226-233

Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Cote J & Lefebvre M. (1996) Variability in hepatic iron concentration measurement from needle- biopsy specimens. *Journal of Hepatology*, 25, 172-177.

Voskaridou E, Terpos E, Spina G, et al.

Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol.* 2003;123:730-737

W

Wainscoat JS, Thein SL, Weatherall DJ. Thalassaemia intermedia. *Blood Rev.* 1987;1:273-279

Walker JM. The heart in thalassaemia. *Eur Heart J.* 2002 January;23(2):102-5

Walter PB, Fung EB, Killilea DW, Jiang Q, Hudes M, Madden J, Porter J, Evans P, Vichinsky E & Harmatz P. (2006) Oxidative stress and inflammation in ironoverloaded patients with beta-thalassaemia or sickle cell disease. *Br J Haematol*, 135,254-263.

Wang SC, Lin KH, Chern JP, Lu MY, Jou ST, Lin DT et al. Severe bacterial infection in transfusion-dependent patients with thalassaemia major. *Clin Infect Dis.* 2003;37(7):984-988

Wanless IR, Sweeney G, Dhillon AP, Guido M, Piga A, Galanello R, Gamberini MR, Schwartz E & Cohen AR. (2002) Lack of progressive hepatic fibrosis during longterm therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent betathalassaemia. *Blood*, 100, 1566-1569.

Weatherall DJ. Thalassaemia intermedia: cellular and molecular aspects, *J Hematol.* 2001; 86 (Suppl 1):186-188

Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassaemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging*. 2007 June;25(6):1147-51

WHO/March of Dimes, 2006 (Report of a joint meeting, 5-15 May)

Wolfe L, Olivieri N, Sallan D, Colan S, Rose V, Propper R, Freedman MH & Nathan DG. (1985) Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*, 312, 1600-1603.

Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460-5.

Worwood M, Cragg SJ, Jacobs A, McLaren C, Ricketts C & Economidou J. (1980) Binding of serum ferritin to concanavalin A: patients with homozygous beta thalassaemia and transfusional iron overload. *Br J Haematol*, 46, 409-416.

Y

Yarali N, Fisgin T, Duru F, Kara A, Ecin N, Fitoz S & Erden I. (2006) Subcutaneous bolus injection of deferoxamine is an alternative method to subcutaneous continuous infusion. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28, 11-16.

Z

Zurlo MG, De SP, Borgna-Pignatti C et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*. 1989 July 1;2(8653):27-30

Zeng YT, Huang SZ, Ren ZR, Lu ZH, Zeng FY, Schechter AN, Rodgers GP. Hydroxyurea therapy in beta-thalassaemia intermedia: improvement in haematological parameters due to enhanced beta-globin synthesis. *Br J Haematol*, 1995;90(3):557-63

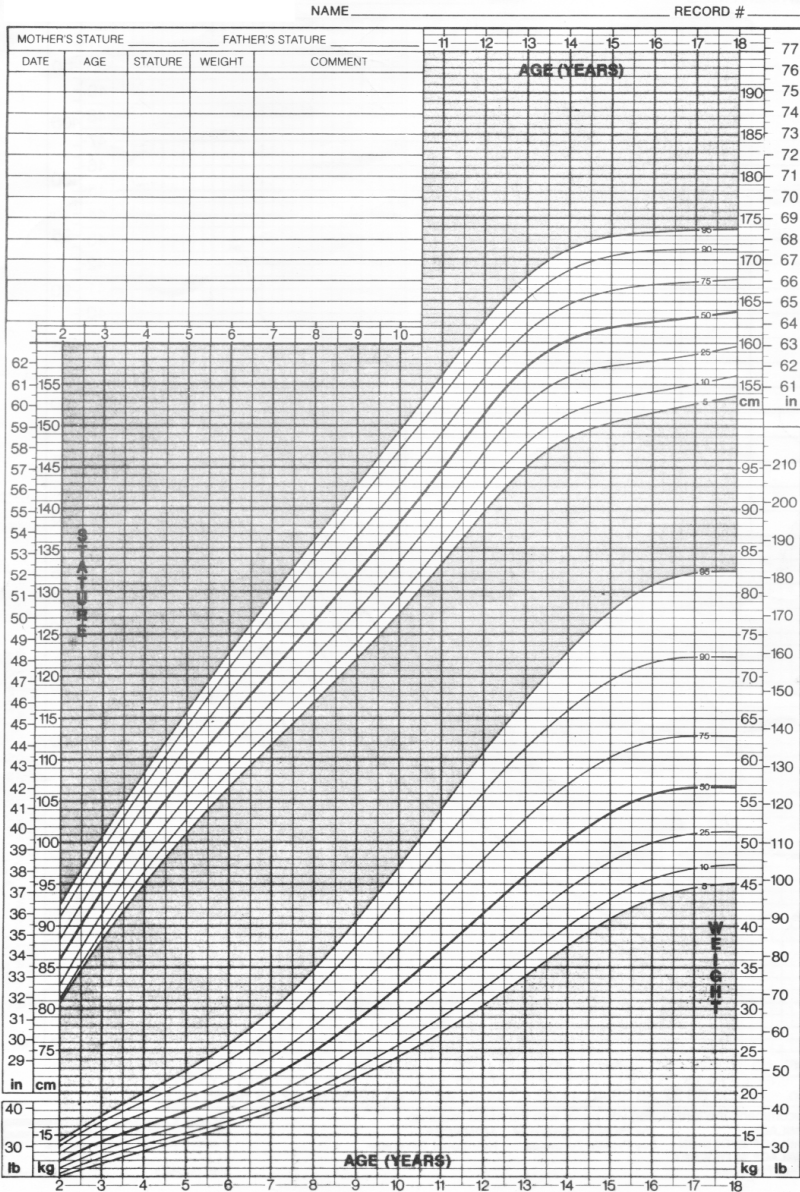
SITI WEB

National Evidence-Based Clinical Guidelines Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. February 2004. <http://www.rcog.org.uk>

RCOG Clinical Green Top Guidelines. Management of HIV in Pregnancy (39) - April 2004. <http://www.rcog.org.uk>

CURVE DI CRESCITA

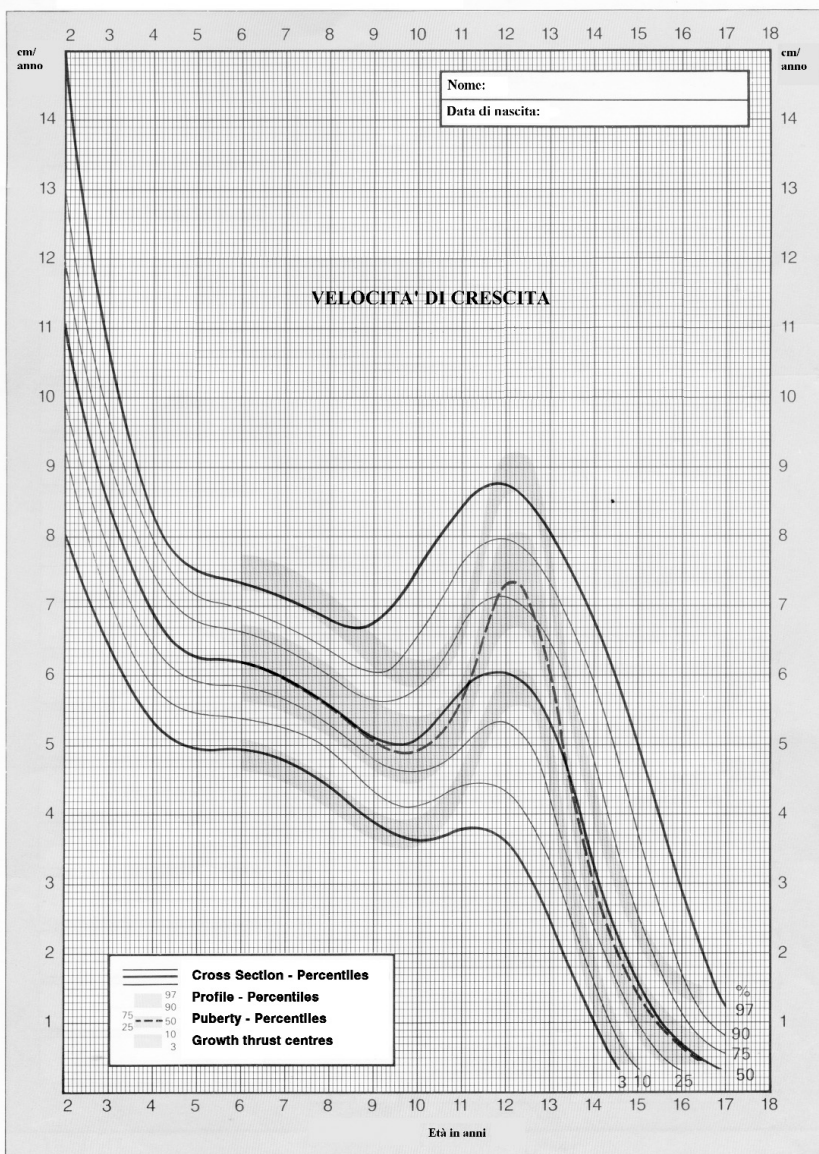
FEMMINE: 2-18 ANNI
ACCRESIMENTO STAURO PONDERALE
PERCENTILI NCIS*



Ross Growth & Development Program

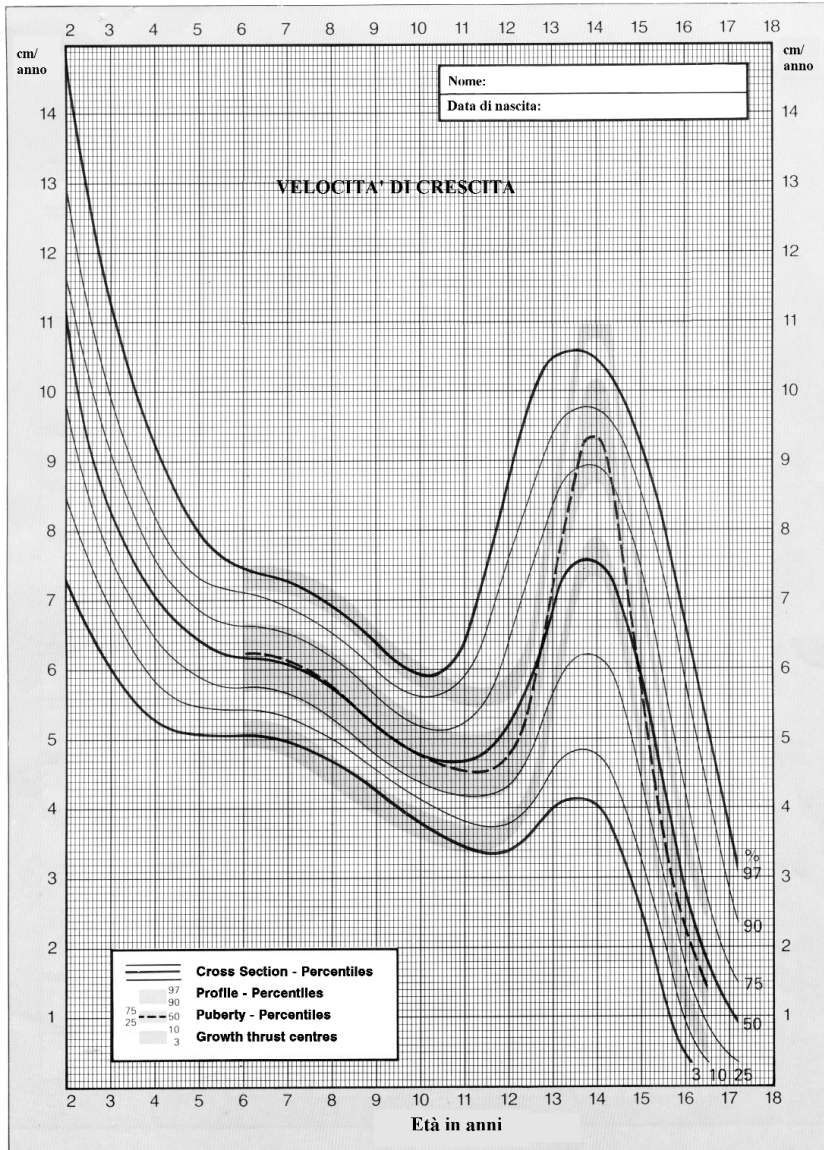
* Adapted from: Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 32:600-605, 1979. Data from the National Center for Health Statistics (NCHS), Maryland. © 1983 ROSS LABORATORIES

Tabella della velocità di crescita nelle femmine



Crescita Longitudinale Studio di Zürcher

Tabella della velocità di crescita nei maschi



Longitudinal Growth Study of Zürcher

INDICE ANALITICO

Description	Pagina
A	
5 – Azacitidina	136
Acarbose	69
Accumulo di ferro (emosiderosi)	33-40, 107, 128
Ace inibitori	87, 89
Acidi grassi a catena corta	137
Acido folico	74, 127, 152
Acido zolandrónico	81
Adefovir	101, 102, 103, 104, 105
Agranulocitosi	52, 54, 56, 59
Alendronato	81
Alloimmunizzazione	19, 21, 25, 29, 128, 160
Amenorrea	66
Amiodarone	88
Anemia emolitica autoimmune	30, 160
Anticoagulanti	49, 88, 117, 129, 16
Antiossidanti	39
Aritmia	84, 85, 88, 166
Arresto puberale	60, 65
Artropatia	52, 56, 59
Assicurazione (viaggio)	151
Assorbimento di ferro	33, 152
Attività fisica	153
B	
Bifosfonati	75, 81, 127
Biopsia epatica	37, 94, 117
Bumetanide	87
Butirrati	129, 137
C	
Carcinoma epatocellulare	93, 99
Cardiopatía	73, 76, 83, 164
Calcitriolo	69
Catetere venoso centrale	48
Chelazione	33, 40, 85, 128, 144-146, 151, 161
Chelazione intensiva	48, 86, 165
Chemioprofilassi	119
Chimerismo	133

Cirrosi	93, 94, 99, 164
Citomegalovirus (CMV)	111, 132
Collelitiasi	117, 124, 163
Crescita	45, 64
Calcio	69, 74, 81, 127, 152
Concentrazione di ferro epatico (LIC)	35, 42, 50, 57, 59, 92, 127
Confidenza	149
Consulenza genetica pre-gravidanza	70, 73
Crampi alle gambe	168
Crisi aplastica	108, 161
Cure dentali	151

D

Danno ossidativo	39, 153
Danno polmonare acuto da trasfusione (TRALI)	31
Decitabina	136
Deferasirox (DFX)	58, 60, 63
Deferiprone (DFP)	50, 52, 54, 153
Dengue	114
Desferrioxamina (DFO)	40, 65, 74, 108, 112
DEXA scan	74, 79
Diabete mellito	43, 68, 92, 147
Diagnosi genetica pre-impianto	71
Dieta	82, 151-153
Digossina	87
Diuretici	87
Dolore addominale	58, 112, 114, 159, 163
Dolore al rachide	154, 162
Donatori compatibili non correlati (MUD)	133
Donazione di sangue	20, 32

E

Ecocardiogramma	85
Ematopoiesi extramidollare	80, 123, 124, 165
Embolia polmonare	165
Embolizzazione splenica	117
Emoglobina di tipo adulto (Hb A)	14
Emoglobina E (Hb E)	18, 121, 131
Emoglobina fetale (Hb F)	14, 136
Emoglobina H (HbH)	19
Emoglobina lepore	18
Emoglobina S (HbS)	18

Entecavir	101, 105
Epatite B (HBV)	31, 74, 98-105
Epatite C (HCV)	31, 74, 92-99, 126
Eritropoietina (EPO)	129, 136
Ernia del disco	80, 162
Espansione midollare	16, 79, 162

F

Fabbisogno trasfusionale	23, 28, 29, 97, 116
Farmaci beta bloccanti	84, 89
Farmaci citotossici	136
Ferritina	35, 41, 50, 57
Fertilità	70
Ferro non legato alla transferrina (NTBI)	39
Ferro plasmatico labile (LPI)	39, 57
Fibrosi epatica	36, 52, 92, 132
Fratture	80, 81, 162
Frazione di eiezione (LVEF)	38, 51, 73, 85
Fumo	153
Funzione cardiaca	38, 42, 51, 56, 58, 83
Funzione immunitaria	107, 116

G

Globuli rossi congelati	22
Globuli rossi lavati	22
GvHD	31, 133
GM CSF	52
Gravidanza	47, 70-78, 127, 150
Guida	154

H

Hb Constant Spring	19
HLA	31, 133
HIV	31, 74, 109-111

I

Idrope fetale – Hb Bart's	19
Idrossiurea	124, 125, 129, 136
Immunoprofilassi	118
Insulina	69

Interferone (pegylato)	95, 97, 101
Ipersplenismo	116, 160
Ipertensione polmonare	90, 126, 166
Ipocalcemia	69, 169
Ipogonadismo ipogonadotropo	65, 67, 70, 79, 81, 127, 150
Iparatiroidismo	69, 169
Ipotiroidismo	67, 97
Ittero (jaundice?)	167

K

Klebsiella	113, 161
------------	----------

L

Lamivudina	101, 105
Lavoro	150
Leucofiltrazione	22, 29

M

Malaria	115, 151
Malattia di Chagas	115
Malattia epatica	93, 168
Miocardite	38, 84, 164

N

Neutropenia	52, 95
Neociti	23
Nefrolitiasi	124, 152, 164

O

Osteoporosi	69, 74, 77, 79, 127, 154, 162
Ovulazione	70, 71

P

Palpitazioni	84, 166
Pamidronato	81
Pancreatite	163
Parvovirus B19	108, 161
Pericardite	164

Pseudoxantoma elastico 127
Pubertà 65-67

R

Reazioni emolitiche acute 30
Reazioni trasfusionali allergiche 22, 30
Reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche 29
Reazioni trasfusionali ritardate 30, 162, 166
Ritardo puberale 65, 67
RMI 37, 80, 124, 92
RMI cardiaca 38, 42, 51, 56, 85

S

Scompenso cardiaco 36, 83, 89, 126, 166
Scuola 149
Sindrome di Gilbert 167
Sovraccarico circolatorio 31
Sopravvivenza 43, 135
Spermatogenesi 70, 72
Splnectomia 29, 107, 116, 124, 128, 160
Splnomegalia 124, 154
SQUID 37
Stadi puberali 66
Stile di vita 149

T

Tecniche di riproduzione assistita (ART) 70
Terapia genica 139
Terapia ormonale sostitutiva (HRT) 74, 77, 81
Tolleranza glucidica 68, 92
Trapianto (Cellula staminale) 129, 132-135
Trombocitopenia 52, 97, 116, 128
Trombosi della vena porta 163

U

Ulcere alle gambe 125, 128
Uso di alcool 86, 153
Uso di droghe 153

V

Vaccinazioni	98, 99, 101, 118, 151
Vaccino anti-influenzale	118
Velocità di crescita	64
Vista	45, 53
Vitamina C	35, 41, 46, 54, 152
Vitamina D	69, 81, 152
Vitamina E	153

Y

Yersinia enterocolitica	31, 44, 108, 111-113, 161
-------------------------	---------------------------

Z

Zinco (carenza)	53, 64, 65, 153
-----------------	-----------------

Note Informative sulla Federazione Internazionale Talassemia (TIF)

La Federazione Internazionale Talassemia (TIF) è stata istituita nel 1987 con l'intento di promuovere adeguati programmi di sorveglianza nazionale per una prevenzione efficace e per un'appropriateo trattamento clinico della talassemia in ogni paese del mondo dove la talassemia è presente. La TIF è oggi una federazione "ombrello" che comprende 98 associazioni nazionali provenienti da 60 paesi e centinaia di migliaia di pazienti nel mondo.

La TIF collabora con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) fin dal 1996 e lavora a fianco di ricercatori e medici specialisti in questo settore, provenienti da più di 60 paesi, come pure con organizzazioni europee ed internazionali, case farmaceutiche ed associazioni di pazienti (inerenti queste malattie).

Il programma di formazione della TIF, rappresenta una delle attività più importanti e di rilievo e comprende l'organizzazione di gruppi di studio locali, regionali, nazionali, internazionali, conferenze e seminari, come pure la preparazione, la pubblicazione e la traduzione di volantini, riviste e testi per gli operatori sanitari, per i pazienti/genitori e per la comunità in generale, distribuiti in oltre 60 paesi del mondo.

MISSIONE: "UGUALE ACCESSO ALLA QUALITÀ DEI SERVIZI SANITARI
PER TUTTI I SOGGETTI CON TALASSEMIA"

MOTTO: "ESSERE UNITI È LA NOSTRA FORZA"

RISOLUZIONE DELLA ORGANIZZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ
(OMS):

no. EB118.R1 (29 maggio 2006)

"TALASSEMIA ED ALTRE EMOGLOBINOPATIE"

1. **"Blood Safety Kit"** (1999) - In English 
2. **"Guidelines to the Clinical Management of Thalassaemia"** 2000 - Translated into 6 languages 
3. **"Compliance to Iron Chelation therapy with Desferrioxamine"** 2000 – Reprint 2005 - Translated into 4 languages 
4. **"About Thalassaemia"** - 2003 - Translated into 11 languages 
5. **"Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobinopathies"** Volume I (2003) - Translated into 2 languages 
6. **"Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobinopathies"** Volume II (2005) - In English 
7. **"Patients' Rights"** 2007 - In English 
8. **"A guide to the establishment and promotion of non-government patients/parents' organization"** 2007 - In English 
9. **"Guidelines to the Clinical Management of Thalassaemia"** Second Edition - 2007 - In English 
10. **"Thalassaemia Major and Me"** – Children's Book – 2007 - In English 
11. **"About - β - thalassaemia"** – 2007 - In English, Italian, French 
12. **"About - α - thalassaemia"** – 2007 - In English, Italian, French 
13. **"About sickle cell disease"** – 2007 - In English, Italian, French 
14. **Educational Folder - Information for the community, the carrier of and the patient with a Haemoglobin disorder.** 