



DISORDINI GENETICI  
DELL' EMOGLOBINA  
O EMOGLOBINOPATIE

OPUSCOLO  
DUE (2)

Alfa [a]  
talassemia

Publicato dalla  
Federazione  
Internazionale  
Talassemia

No: 12

ISBN: 978-9963-623-58-7

about about thalassaemia  
about thalassaemia  
about thalassaemia

Androulla Eleftheriou (B.Sc., M.Sc., Ph.D, MBA)  
Michael Angastiniotis (MD, DCH)



FEDERAZIONE  
INTERNAZIONALE  
TALASSEMIA 1986

"In collaborazione ufficiale con O.M.S. - 1996"

FEDERAZIONE INTERNAZIONALE TALASSEMIA - PUBBLICAZIONE No 12

**ISBN: 978-9963-623-58-7**

© 2007 Team up Creations Ltd  
14 Othonos str, 1016 Nicosia - Cyprus

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questo libro può essere riprodotta, raccolta in un sistema di recupero o trasmessa in ogni forma o attraverso mezzi elettronici, meccanici, fotocopie, microfilm, registrazione o altro, senza il permesso della TIF e degli autori.

Stampato a Nicosia (Cipro)

## PREFAZIONE ALL'EDIZIONE ITALIANA

Ho aderito con entusiasmo alla gentile richiesta della Dr. Androulla Eleftheriou di voler curare la versione italiana degli opuscoli 1, 2 e 3 su "HEMOGLOBIN DISORDERS, HAEMOGLOBINOPATHIES- Beta thalassaemia, Alpha thalassaemia, Sickle Cell Disorders".

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.

La prevenzione delle talassemie e delle emoglobinopatie viene effettuata attraverso semplici e specifici esami ematologici per la ricerca del portatore eterozigote. È importante comprendere che la prevenzione è efficace solo se eseguita in maniera uniforme sull'intera popolazione da Unità competenti e autorizzate, dotate di tutte le attrezzature necessarie e da operatori sanitari che abbiano esperienza nella diagnosi e cura delle talassemie e delle emoglobinopatie e nella consulenza genetica.

Lo scopo dello screening è quello di individuare tutte le coppie a rischio di trasmettere ai figli questi disordini genetici in forma grave in modo tale da giungere alla riduzione della mortalità e morbilità della Talassemia e delle Emoglobinopatie, nei paesi dove la malattia è diffusa.

Dr Anna Meo

### CURRICULUM VITAE

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

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

# INDICE

[Introduzione](#) PAGINA 05

[Sangue](#) PAGINA 05

[Emoglobina](#) PAGINA 06

[Ereditarietà](#) PAGINA 07

[Portatori di  \$\alpha\$ -talassemia](#) PAGINA 11

[Che cos'è la malattia da HbH?](#) PAGINA 22

[Idrope Fetale - Emoglobina di Bart](#) PAGINA 22

[\$\alpha\$ -talassemia nella  \$\beta\$ -talassemia major](#) PAGINA 23

[Possono essere prevenuti i disordini dell'emoglobina?](#) PAGINA 23

[Come sapere se si è portatori](#) PAGINA 24

[Esami di laboratorio](#) PAGINA 24

[Come viene diagnosticata la malattia da HbH?](#) PAGINA 25

[Indagini sul feto per la diagnosi di  \$\alpha\$ -talassemia con Idrope Fetale \(diagnosi prenatale\)](#) PAGINA 26

[Interruzione della gravidanza](#) PAGINA 28

[Altri approcci](#) PAGINA 28

[Quali sono le aree di diffusione dell' \$\alpha\$ -talassemia e degli altri disordini genetici dell'emoglobina?](#) PAGINA 29

## INTRODUZIONE DEL PRESIDENTE DELLA TIF

Il presente opuscolo (numero due) contiene informazioni sulla  $\alpha$ -talassemia. Se sei un portatore, un paziente o semplicemente sei interessato a saperne di più sull'  $\alpha$  talassemia, ti consigliamo di leggere questo opuscolo. Gli autori hanno fatto ogni sforzo per fornire informazioni utili sulla malattia, la sua ereditarietà, la prevenzione e il trattamento. Se vuoi avere più informazioni su qualche aspetto riportato in questo opuscolo ti consigliamo di consultare il tuo medico di fiducia o quello del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Anche gli autori di questo opuscolo saranno molto lieti di rispondere alle tue domande in breve tempo.

*Io spero che questo opuscolo che rappresenta parte del nostro materiale formativo contribuirà in modo significativo agli sforzi della TIF nella diffusione della conoscenza delle alterazioni ereditarie dell'emoglobina, la loro prevenzione e il trattamento, in tutto il mondo*

La TIF è grato alla Dr. Androulla Eleftheriou e al Dr. Michael Angastiniotis, membri del comitato scientifico della TIF per il loro prezioso contributo nella preparazione di questo opuscolo, il secondo di tre, che ha lo scopo di fornire le informazioni essenziali in forma semplice, per chiunque sia interessato a saperne di più sulla  $\beta$ -talassemia (opuscolo 1), sull' $\alpha$ -talassemia (opuscolo 2) e sull'anemia a cellule falciformi (opuscolo 3).

**PANOS ENGLEZOS**  
PRESIDENTE, 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 una appropriata gestione clinica 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 gratuitamente in oltre 60 paesi del mondo.

**“ESSERE UNITI È LA NOSTRA FORZA”**  
*il nostro motto*

**“Uguale accesso alla qualità delle cure per ogni paziente con talassemia ovunque in tutto il mondo**

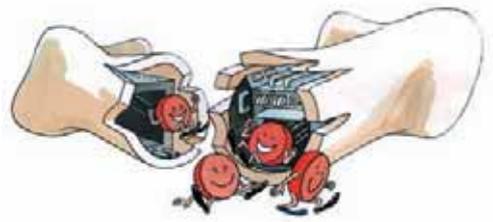
*la nostra missione* ””

# DISORDINI GENETICI DELL'EMOGLOBINA EMOGLOBINOPATIE

## ALFA TALASSEMIA

### Introduzione

I disordini genetici dell'emoglobina sono malattie dei globuli rossi, costituenti importanti del sangue umano – il fluido vitale che trasporta principi nutritivi come ossigeno (O<sub>2</sub>), ormoni, proteine, grassi e carboidrati agli organi e ai tessuti, e che rimuove sostanze di scarto come anidride carbonica (CO<sub>2</sub>), urea ed acido urico.



*Midollo Osseo*

### Il Sangue (sangue intero):

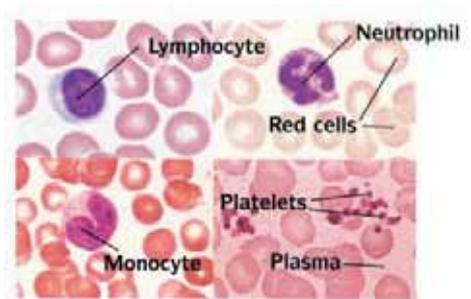
Nei soggetti adulti il sangue è prodotto in uno speciale tessuto, chiamato midollo, che si trova nella cavità centrale delle ossa (midollo osseo).

Il sangue è costituito da due componenti principali:

i) Il plasma: liquido di colore citrino, che rappresenta circa il 55% del volume del sangue e contiene acqua, sali e importanti proteine;

ii) La parte corpuscolata che contiene tre tipi di cellule comprendenti:

-  I globuli bianchi o leucociti
-  Le piastrine o trombociti
-  I globuli rossi o eritrociti



*Composizione del sangue:  
Linfociti, Monociti, Neutrofili, Globuli  
rossi, Piastrine, Plasma*

Ciascuna cellula del sangue svolge funzioni specifiche e contribuisce precipuamente al corretto funzionamento

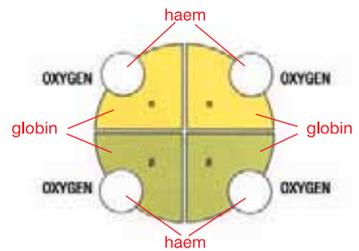
dell'organismo come la protezione contro le infezioni (i globuli bianchi), la funzione emostatica, limitando la perdita di sangue quando un vaso è danneggiato (le piastrine) e trasportando ossigeno ai tessuti e agli organi vitali (i globuli rossi).

Le malattie del sangue possono originare da tutte le cellule che lo compongono (malattie dei globuli bianchi, malattie delle piastrine e malattie dei globuli rossi). Le malattie dei globuli rossi includono le alterazioni ereditarie dell'emoglobina, le più gravi delle quali sono le talassemie (alfa - $\alpha$  e beta - $\beta$ ) e l'anemia a cellule falciformi. Queste malattie sono dovute ad alterazioni di una speciale proteina contenuta all'interno dei globuli rossi chiamata emoglobina.

## Emoglobina:

Nel sangue circolano 4.500.000-5.000.000 di globuli rossi. Ogni globulo rosso contiene circa 300 milioni di molecole di emoglobina. La funzione più importante dell'emoglobina è quella di trasportare ossigeno ai tessuti (l'ossigeno è essenziale per la crescita e le funzioni delle cellule e degli organi). La molecola dell'emoglobina è costituita da due parti principali (i) **la globina** e (ii) **l'eme**:

(i) **la globina** è una proteina composta da unità più piccole chiamate catene alfa ( $\alpha$ ) e catene non alfa quali beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ), delta ( $\delta$ ). Le catene alfa ( $\alpha$ ) si legano alle catene beta ( $\beta$ ) per formare l'emoglobina (HbA) che rappresenta la forma principale nell'adulto e il 10% dell'emoglobina nel feto. Le catene alfa ( $\alpha$ ) si legano anche ad altre catene globiniche formando altri tipi di emoglobine che si trovano nelle diverse fasi della vita dal concepimento al periodo embrio-fetale fino alla nascita.



*Emoglobina, eme, ossigeno, globina*

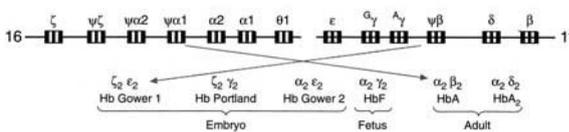
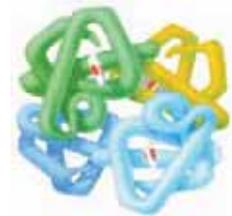


Fig. 2.11: Cluster dei geni globinici alfa e beta sul cromosoma 16 ed 11, rispettivamente. Nella raffigurazione schematica dei geni globinici  $\alpha$  e  $\beta$ , gli introni sono scuri, le regioni non codificanti 5' e 3' sono ombreggiate e gli esoni sono chiari.

**NOTA:** i termini *alfa, beta, gamma, delta* utilizzati in questo testo saranno sostituiti con i loro rispettivi simboli  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ .

(ii) L'eme contiene ferro, un metallo essenziale per la crescita e il normale funzionamento delle cellule. Il ferro ha la capacità di legare e cedere facilmente ossigeno permettendo all'emoglobina di trasportare e distribuire facilmente ossigeno ai tessuti ed organi del corpo. Gli adulti hanno un patrimonio in ferro pari a 4 grammi, di cui il 75% è utilizzato per la sintesi delle molecole di Hb contenuta nei globuli rossi.

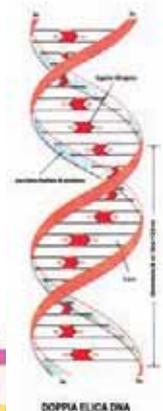
Il livello di Hb riscontrato negli esami del sangue di routine riflette la quota totale di ferro presente nell'organismo.

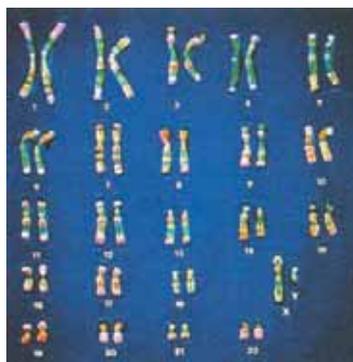
### Ereditarietà:

Le emoglobinopatie sono disordini genetici, trasmessi dai genitori ai figli secondo quanto è noto in biologia come **ereditarietà autosomica recessiva mendeliana**; infatti, tutti i caratteri sono trasmessi dai genitori ai figli attraverso i geni – unità biologiche di ereditarietà che portano tutte le informazioni necessarie per il controllo della crescita e dello sviluppo durante la vita. È necessario il contributo dei geni di entrambi i genitori (recessivi) per la trasmissione ereditaria di questi disordini che possono colpire allo stesso modo figli maschi e figlie femmine (trasmissione autosomica). L'acido desossiribonucleico, una sostanza chimica, nota come DNA, rappresenta la parte chiave dei geni; è necessario un grande numero di geni per svolgere le molteplici e complesse funzioni biologiche dell'organismo. I geni si trovano nel nucleo delle cellule su lunghi filamenti di DNA che costituiscono i cromosomi. Gli esseri umani possiedono 23 paia di cromosomi, metà ereditati da un genitore e metà ereditati dall'altro genitore.

Nel caso dell'emoglobina adulta, per esempio, la produzione e la sintesi delle catene globiniche  $\alpha$  e  $\beta$  è controllata da geni posti su specifici cromosomi. Quattro (4) geni globinici  $\alpha$  posti sul cromosoma 16 e due (2) geni globinici non  $\alpha$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) posti sul cromosoma 11, sono responsabili della produzione esattamente uguale di catene globiniche  $\alpha$  e  $\beta$ .

### DNA





*Cromosomi*

Qualsiasi difetto presente in un gene responsabile della produzione di catene globiniche  $\alpha$  ( $\alpha$ , come detto in termini scientifici, codificante per le catene  $\alpha$ ) può causare ridotta produzione di queste catene, derivandone lo stato di portatore di  $\alpha$ -talassemia. Se il difetto riguarda più geni globinici  $\alpha$ , vi sarà una marcata riduzione di catene  $\alpha$  e il soggetto può presentare anemia significativa. Allo stesso modo un difetto di un gene che codifica

per le catene globiniche  $\beta$  (gene globinico  $\beta$ ) può causare una riduzione o totale assenza di catene  $\beta$ . Il grado di riduzione di catene  $\beta$  determinerà se un soggetto sarà un portatore di  $\beta$ -talassemia, o un malato con  $\beta$ -talassemia intermedia o con  $\beta$ -talassemia major. Diversamente dalle talassemie in cui è ridotta o assente la sintesi di una catena globinica, vi sono condizioni in cui il difetto del gene è dovuto alla produzione di proteine alterate, chiamate varianti emoglobiniche anomale o strutturali, la cui struttura e, al tempo stesso, la funzione, sono differenti da quelle della emoglobina adulta normale (HbA). Le informazioni sulla loro ereditarietà e il loro quadro clinico sono riportate negli opuscoli 1, 2 e 3.

### Le principali alterazioni ereditarie dell'Emoglobina sono:

Alterazioni delle catene globiniche $\alpha$ :	Alterazioni delle catene globiniche $\beta$ :
<b><math>\alpha</math>-talassemie</b>	<b><math>\beta</math>-talassemie</b>
Malattia da HbH	$\beta$ -talassemia major
Idrope Fetale $\alpha$ talassemia	$\beta$ -talassemia intermedia
(=Idrope Fetale con Hb Bart)	Hb E/ $\beta$ talassemia
<b>Varianti delle catene globiniche <math>\alpha</math></b>	Altre forme rare di talassemia
	<b>Anemia a cellule falciformi:</b>
	Anemia a cellule falciformi (Hb SS)
	Talassodrepanocitosi (Hb S/ $\beta$ talassemia)
	Malattia da HbSC
	Malattia da HbSD
	HbS/E
	HbS/O Arabia
	Altre forme rare di falcemia

Questo opuscolo descrive come l' $\alpha$ -talassemia sia trasmessa ai figli in rapporto ai caratteri genetici dei genitori. Negli opuscoli 1 e 3 sono riportati rispettivamente i disordini genetici della  $\beta$ -talassemia e dell'anemia a cellule falciformi. La produzione delle catene globiniche  $\alpha$  è regolata da quattro geni posti in coppia su ciascun cromosoma. Ne deriva che nell' $\alpha$ -talassemia, la modalità di trasmissione ereditaria è più complessa e si hanno diversi tipi di portatore rispetto alla  $\beta$ -talassemia.

La **FIG A (1-6)** riporta i vari tipi di  $\alpha$ -talassemia che derivano dalle possibili combinazioni di geni  $\alpha$  normali e alterati.

### **MODALITÀ DI TRASMISSIONE EREDITARIA:**

#### **1) Entrambi i genitori hanno geni globinici $\alpha$ e $\beta$ normali.**

Se tutti i geni globinici sia  $\alpha$  che  $\beta$  sono normali l'emoglobina prodotta è normale (HbA). Allo stesso modo tutti i figli ereditano geni  $\alpha$  e  $\beta$  normali ed avranno emoglobina normale (HbA) nei globuli rossi.

#### **2) Portatore silente di $\alpha$ -talassemia o portatore di $\alpha^+$ -talassemia.**

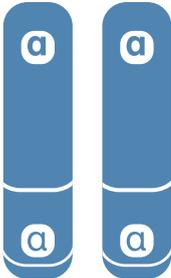
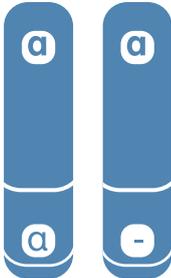
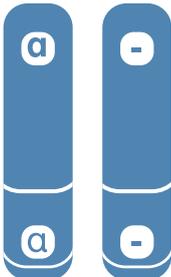
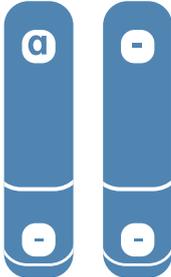
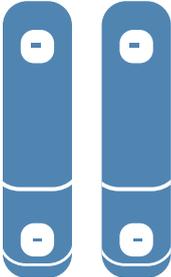
Il soggetto che, su quattro geni  $\alpha$ , ha soltanto un gene globinico  $\alpha$  alterato, è un portatore silente di  $\alpha$ -talassemia o portatore di  $\alpha^+$ -talassemia. Gli altri tre geni globinici  $\alpha$  che sono perfettamente normali riescono a produrre quantità normale di emoglobina.

Il gene globinico  $\alpha$  alterato può determinare la formazione di globuli rossi lievemente più piccoli e la diagnosi, attraverso una semplice valutazione microscopica del sangue, può essere molto difficile e il termine silente indica questo tipo di portatori. Soltanto con specifiche indagini di laboratorio basate sull'analisi del DNA si può porre accuratamente la diagnosi di portatore silente di  $\alpha$ -talassemia.

#### **3) Se un genitore ha 4 geni globinici $\alpha$ normali e l'altro genitore è un portatore silente di $\alpha$ -talassemia.**

Per ogni gravidanza vi è la possibilità che uno su due (50%) dei figli possa ereditare tutti e quattro i geni globinici  $\alpha$  normali ed abbia emoglobina normale (HbA) e che uno su due (50%) dei figli sia portatore silente di  $\alpha$ -talassemia, come il genitore portatore.

**TIPI DI  $\alpha$ -TALASSEMIA  
DERIVANTI DALLE  
POSSIBILI COMBINAZIONI  
DI GENI  $\alpha$  NORMALI E  
ALTERATI.**

- 1  QUATTRO GENI COMPLETAMENTE NORMALI. IL SOGGETTO HA EMOGLOBINA DI TIPO ADULTO NORMALE (HbA).
- 2  UN GENE ALTERATO. IL SOGGETTO È PORTATORE SILENTE DI  $\alpha$ -TALASSEMIA (PORTATORE DI  $\alpha^+$ -TALASSEMIA).
- 3  DUE GENI ALTERATI POSTI SU CROMOSOMI OMOLOGHI (TRANS). IL SOGGETTO È PORTATORE DI  $\alpha^0$ -TALASSEMIA.
- 4  DUE GENI ALTERATI POSTI SULLO STESSO CROMOSOMA (CIS). IL SOGGETTO È PORTATORE DI  $\alpha^0$ -TALASSEMIA.
- 5  TRE GENI ALTERATI. IL SOGGETTO HA LA MALATTIA DA HbH (EMOGLOBINOSI H).
- 6  TUTTI E QUATTRO I GENI ALTERATI. IL SOGGETTO NON PUÒ SOPRAVVIVERE E MUORE PRIMA DELLA NASCITA PER IDROPE FETALE.

### **Portatore di alfa zero ( $\alpha^0$ ) talassemia.**

Il soggetto che ha due dei quattro geni globinici  $\alpha$  alterati, è un portatore di alfa zero ( $\alpha^0$ ) talassemia. Questi soggetti possono anche essere definiti come **portatori di  $\alpha$  talassemia minor o portatori del tratto  $\alpha$  talassemico.**

I due geni globinici  $\alpha$  mancanti possono essere localizzati sullo stesso cromosoma (posizione cis) o su due cromosomi omologhi (posizione trans) come si vede nelle figure A, 3 e 4).

- 4) **Entrambi i genitori sono portatori silenti di  $\alpha$ -talassemia.** In ogni gravidanza vi è la possibilità che uno su quattro o 25% dei figli abbia emoglobina normale (HbA), uno su due (50%) sia portatore silente di  $\alpha$ -talassemia e uno su quattro (25%) sia **portatore di alfa zero ( $\alpha^0$ ) talassemia.**

(FIG 1)

### Portatori silenti di $\alpha$ -talassemia e portatori di $\alpha$ zero talassemia.

I portatori di  $\alpha$ -talassemia, (silente e  $\alpha$  zero) allo stesso modo dei portatori di  $\beta$ -talassemia non presentano una condizione di malattia, non hanno alterazioni fisiche e mentali, non richiedono diete speciali, controlli medici o trattamento.

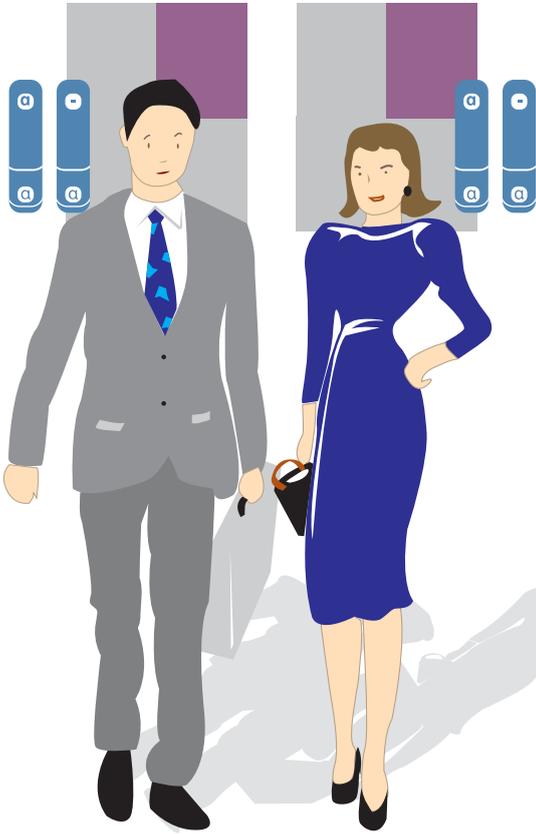
*“La loro condizione di portatore non può diventare malattia”*

I loro globuli rossi sono di solito più piccoli (specialmente nelle forme di  $\alpha^0$ -talassemia) rispetto a quelli dei soggetti non portatori, poiché la quantità di emoglobina è ridotta. I globuli rossi osservati al microscopio, oltre ad essere più piccoli (microciti)

si presentano più pallidi, di diverse dimensioni (anisocitosi) e forma (poichilocitosi) rispetto ai globuli rossi normali.

La loro condizione di portatore non può diventare malattia nel tempo. Molti non sanno di essere portatori se non effettuano specifici esami di laboratorio. Alcuni portatori possono avere una lieve anemia che può essere erroneamente diagnosticata come anemia da carenza di ferro. Gli esami di laboratorio consentono di differenziare le due forme. In conclusione, il portatore di  $\alpha$ -talassemia non ha problemi di salute, di durata o della qualità della vita.

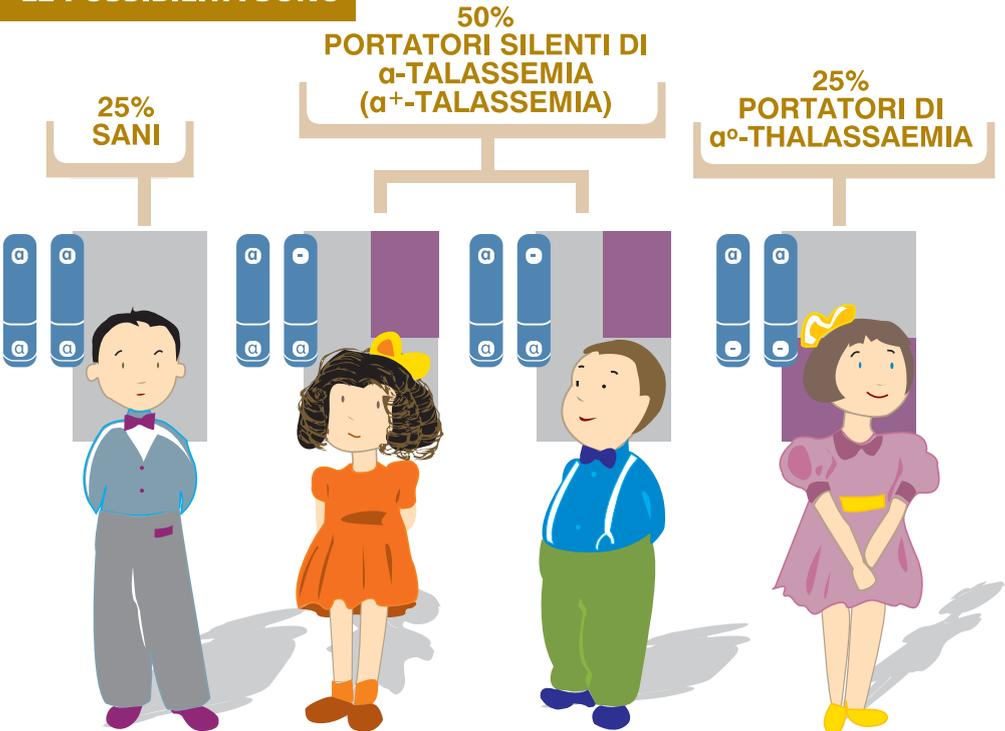
■ ■ ■ FIG1



GENITORI PORTATORI  
SILENTI DI  $\alpha$ -  
TALASSEMIA  
(PORTATORI DI  
 $\alpha^+$ -TALASSEMIA)

SANO   
 $\alpha^0$ -TALASSEMIA   
 $\alpha^+$ -TALASSEMIA 

LE POSSIBILITÀ SONO



► **Quali sono i problemi delle donne in gravidanza se sono portatrici?**

Come le altre donne gravide, le donne portatrici di  $\alpha$ -talassemia possono presentare carenza di ferro e aver bisogno di terapia marziale. L'anemia regredirà dopo la nascita del figlio.

► **Esistono cure per guarire dallo stato di portatore?**

No, un soggetto che è nato portatore di  $\alpha$ -talassemia sarà sempre portatore.

► **Può la condizione di portatore di  $\alpha$ -talassemia essere trasmessa o acquisita nel corso della vita?**

Il tratto o condizione di portatore di  $\alpha$ -talassemia non può essere trasmesso o acquisito durante la vita a causa di trasfusioni o di infezioni. I portatori, che hanno ereditato la condizione di  $\alpha$ -talassemia dai genitori, possono trasmetterla ai figli.

► **I portatori possono donare sangue?**

I portatori possono donare sangue se il loro livello di emoglobina è conforme alle linee guida nazionali per la donazione del sangue.

► **Cosa dovrebbero fare i portatori che vogliono avere figli?**

Dovrebbero comunicare al partner (coniuge) di essere portatori di  $\alpha$ -talassemia e proporgli di effettuare gli esami del sangue specifici per la ricerca delle alterazioni ereditarie dell'emoglobina. Queste indagini dovrebbero essere eseguite prima della gravidanza. Se il partner (coniuge) è anche portatore, entrambi dovrebbero effettuare una consulenza specialistica per avere ulteriori informazioni.

► **C'è ancora qualcos'altro che un portatore dovrebbe fare?**

Un portatore dovrebbe anche suggerire ai suoi fratelli e sorelle di effettuare gli esami di la ricerca dei disordini ereditari dell'Hb.

**Combinazioni di portatori di  $\alpha^+$  e  $\alpha^0$ .**

I vari tipi di  $\alpha$ -talassemia ( $\alpha^+$  e  $\alpha^0$ ) come già descritto, comportano differenti alterazioni emoglobiniche con possibilità di quadri clinici lievi o gravi e la loro trasmissione ereditaria segue le leggi di Mendel, come già riportato in questo opuscolo.

### 5) Entrambi i genitori sono portatori di $\alpha^0$ -talassemia.

Se entrambi i genitori sono portatori di  $\alpha^0$ -talassemia con un gene globinico  $\alpha$  normale e un gene globinico  $\alpha$  alterato, posti su ciascun cromosoma, cioè i due geni globinici  $\alpha$  alterati sono situati su cromosomi omologhi (posizione trans), allora tutti i figli saranno portatori di  $\alpha^0$ -talassemia proprio come i genitori.

(FIG 2)

### 6) Coppie a rischio.

(i) Se entrambi i genitori sono portatori di  $\alpha^0$ -talassemia con due geni globinici  $\alpha$  alterati posti sullo stesso cromosoma (posizione cis), condizione definita come coppia a rischio, le possibilità per ogni gravidanza sono: uno su quattro (25%) dei figli avrà geni globinici  $\alpha$  normali e quindi avrà emoglobina normale (HbA), uno su due (50%) sarà portatore di  $\alpha^0$ -talassemia (tipo cis) e uno su quattro (25%) erediterà la  $\alpha$ -talassemia major (Idrope Fetale) condizione in cui tutti e quattro i geni globinici  $\alpha$  sono alterati. Vedi più avanti per maggiori dettagli.

(FIG 3).

(ii) Se un genitore è portatore di  $\alpha^0$ -talassemia cioè con due geni globinici  $\alpha$  alterati posti sullo stesso cromosoma (posizione cis) e l'altro genitore è un portatore di  $\alpha$ -talassemia silente, cioè ha un solo gene globinico  $\alpha$  alterato su un cromosoma, allora la coppia è a rischio. Vi è una possibilità su quattro (25%) che ad ogni gravidanza il figlio nasca con la malattia da HbH o Emoglobinosi H, condizione in cui tre di quattro geni globinici  $\alpha$  sono alterati (vedi più avanti per maggiori dettagli). Le altre possibilità di trasmissione, per ciascuna gravidanza, sono rappresentate della nascita di figli sani, in particolare uno su quattro (25%) dei figli sani, con geni globinici  $\alpha$  normali, uno su quattro (25%) dei figli portatori silenti di  $\alpha$ -talassemia e uno su quattro (25%) dei figli portatori di  $\alpha^0$ -talassemia.

(FIG 4)



**ENTRAMBI I GENITORI PORTATORI DI α°-TALASSEMIA**

**GENI α-TALASSEMICI POSTI SU CROMOSOMI OMOLOGHI (TRANS)**

**SANO** ■  
**α°-TALASSEMIA** ■

**LE POSSIBILITÀ SONO**

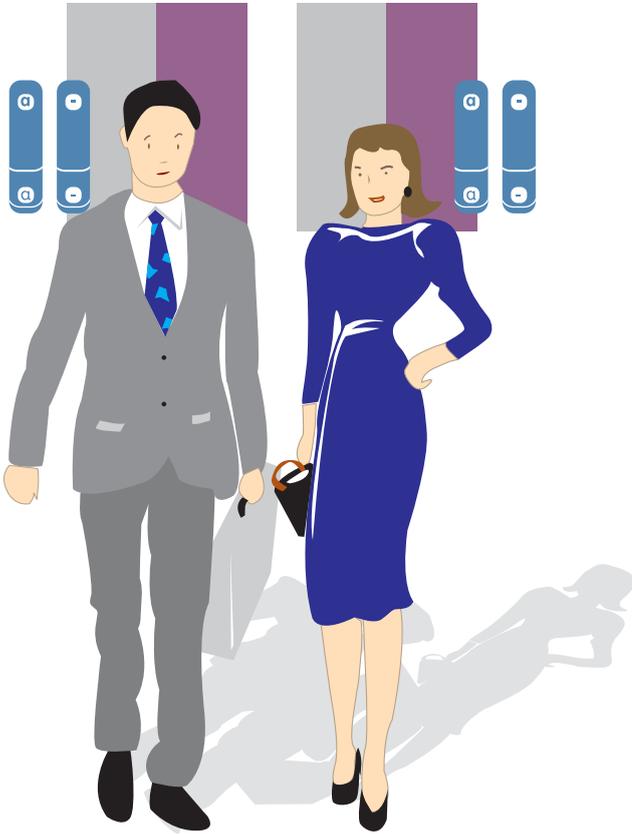
**100% PORTATORI DI α°-TALASSEMIA**



■ ■ ■ FIG3

**ENTRAMBI I  
GENITORI  
PORTATORI DI  
 $\alpha^0$ -TALASSEMIA**

GENI  
 $\alpha$ -TALASSEMICI  
POSTI SUGLI  
STESSI  
CROMOSOMI (CIS)



**SANO**   
 **$\alpha^0$ -TALASSEMIA**   
**IDROPE FETALE**

**LE POSSIBILITÀ SONO**

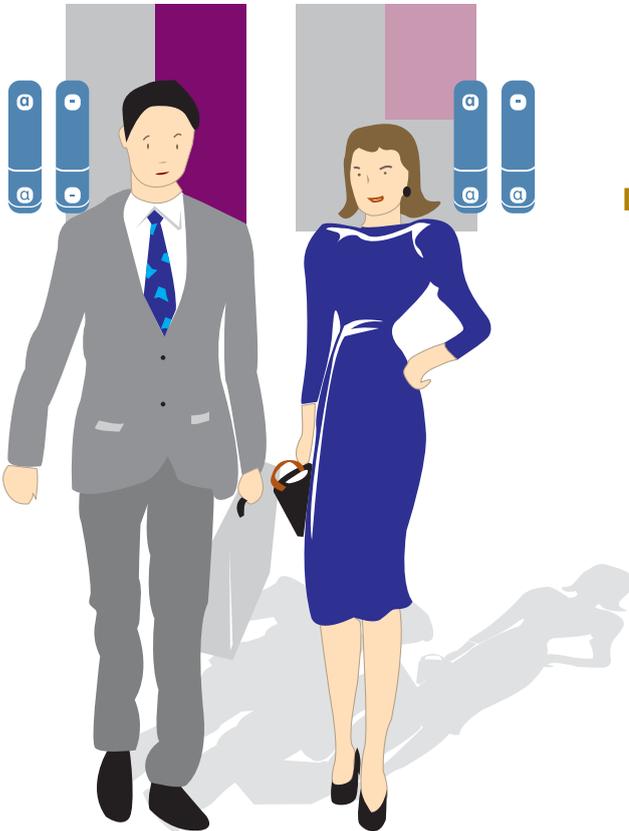
**25%  
SANI**

**50% PORTATORI DI  
 $\alpha^0$ -TALASSEMIA**

**25%  
IDROPE  
FETALE**



**UN GENITORE PORTATORE DI  $\alpha^0$ -TALASSEMIA E L'ALTRO PORTATORE SILENTE DI  $\alpha$ -TALASSEMIA ( $\alpha^+$ -TALASSEMIA)**  
**GENI TALASSEMICI SITUATI SUGLI STESSI CROMOSOMI**



- SANO
- $\alpha^0$ -TALASSEMIA
- $\alpha^+$ -TALASSEMIA
- HbH

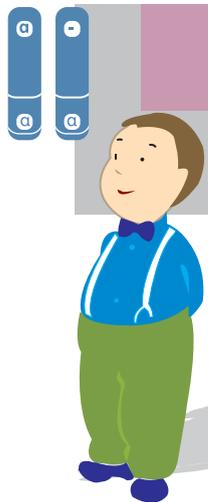
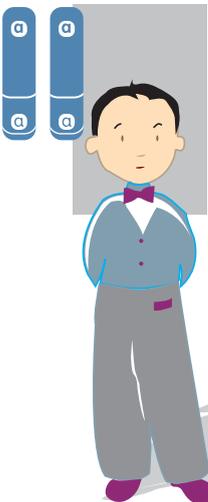
**LE POSSIBILITÀ SONO**

25%  
SANI

25% PORTATORI DI  
 $\alpha^0$ -TALASSEMIA

25% PORTATORI  
SILENTI DI  
 $\alpha$ -TALASSEMIA  
( $\alpha^+$ -TALASSEMIA)

25%  
MALATTIA DA  
HbH



## 7) Soggetti con malattia da HbH e modalità di trasmissione ereditaria.

- (i) **HbH/portatore di  $\alpha$ -talassemia silente.**

Se un genitore ha la malattia da HbH, per cui tre su quattro geni globinici  $\alpha$  sono alterati, e l'altro genitore presenta soltanto un gene globinico  $\alpha$  alterato, cioè è un portatore silente di  $\alpha$ -talassemia, ciascun figlio avrà una possibilità su quattro (25%) di essere un portatore silente di  $\alpha$ -talassemia, una su due (50%) di essere un portatore di  $\alpha^0$ -talassemia, e una su quattro (25%) di essere affetto da malattia da HbH o Emoglobinosi H.  
(FIG 5)
- (ii) **HbH/portatore di  $\alpha^0$ -talassemia.**

Se un genitore ha la malattia da HbH e l'altro genitore è un portatore di  $\alpha^0$ -talassemia, con due geni globinici  $\alpha$  alterati posti sullo stesso cromosoma, allora ciascun figlio avrà una possibilità su quattro (25%) di essere un portatore silente di  $\alpha$ -talassemia, una possibilità su quattro (25%) di essere un portatore di  $\alpha^0$ -talassemia e un uguale rischio di uno su quattro (25%) di ereditare o la malattia da HbH o l'Idrope Fetale.  
(FIG 6)
- (iii) **HbH/portatore di  $\alpha^0$ -talassemia.**

Se un genitore ha la malattia da HbH e l'altro genitore è un portatore di  $\alpha^0$ -talassemia con un gene globinico  $\alpha$  alterato posto su entrambi i cromosomi (omologhi), ciascun figlio ha una possibilità su due (50%) di essere un portatore di  $\alpha^0$ -talassemia o di avere la malattia da HbH, proprio come ciascuno dei genitori.  
(FIG 7)
- (iv) **HbH / HbH**

Se entrambi i genitori hanno la malattia da HbH vi è una possibilità su quattro (25%) di avere un figlio con Idrope Fetale, una su due (50%) di avere un figlio con malattia da HbH, e una su quattro (25%) di avere un figlio portatore di  $\alpha^0$ -talassemia. Nelle  $\alpha$ -talassemie è anche possibile la interazione con altre varianti rare che alterano il gene globinico  $\alpha$ . È opportuno informarsi con il proprio medico di fiducia o con il consulente o scrivere direttamente al TIF, per avere ulteriori informazioni riguardo a qualsiasi condizione di coereditarietà che non sia stata riportata su questo opuscolo.

UN GENITORE CON MALATTIA DA HbH E L'ALTRO PORTATORE SILENTE DI TALASSEMIA



- SANO
- $\alpha^0$ -TALASSEMIA
- $\alpha^0$ -TALASSEMIA
- $\alpha^+$ -TALASSEMIA
- HbH

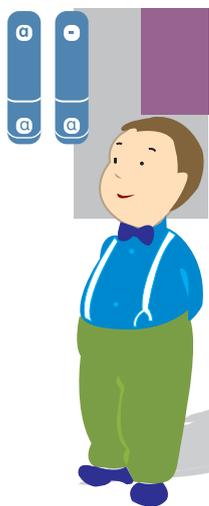
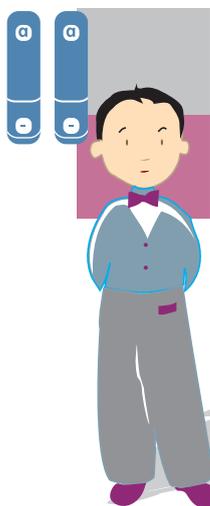
LE POSSIBILITÀ SONO

25% PORTATORI DI  $\alpha^0$ -TALASSEMIA (trans)

25% PORTATORI DI  $\alpha^0$ -TALASSEMIA (cis)

25% PORTATORI DI  $\alpha$ -TALASSEMIA ( $\alpha^+$ -TALASSEMIA)

25% MALATTIA DA HbH



UN GENITORE CON MALATTIA DA HbH E L'ALTRO PORTATORE DI  $\alpha^0$ -TALASSEMIA

- SANO 
- $\alpha^+$ -TALASSEMIA 
- $\alpha^0$ -TALASSEMIA 
- HbH 
- IDROPE FETALE 



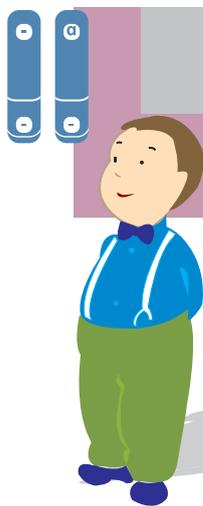
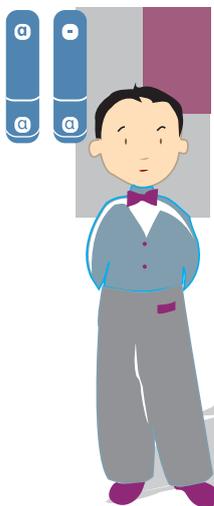
LE POSSIBILITÀ SONO

25%  
PORTATORI SILENTI  
DI  $\alpha$ -TALASSEMIA  
( $\alpha^+$ -TALASSEMIA)

25%  
PORTATORI DI  
 $\alpha^0$ -TALASSEMIA

25%  
MALATTIA DA  
HbH

25%  
IDROPE  
FETALE



■ ■ ■ FIG7

UN GENITORE  
CON MALATTIA  
DA HbH E  
L'ALTRO  
PORTATORE DI  
 $\alpha^0$ -TALASSEMIA

SANO

$\alpha^+$ -TALASSEMIA

HbH



LE POSSIBILITÀ SONO

50% PORTATORI DI  
 $\alpha^0$ -TALASSEMIA

50% MALATTIA  
DA HbH



## Che cos'è la malattia da HbH?

È la condizione in cui il figlio eredita dai genitori soltanto un gene globinico  $\alpha$  normale e tre geni alterati ed è associata ad una riduzione notevole delle catene globiniche  $\alpha$ .

- ▶ In questa malattia, l'eccesso di catene globiniche  $\beta$ , che continuano ad essere prodotte dai geni globinici  $\beta$  normali, non può appaiarsi con le catene globiniche  $\alpha$  per formare l'emoglobina normale (HbA). Invece le catene globiniche  $\beta$  si appaiano tra di loro e formano una nuova emoglobina (tetramero  $\beta_4$ ) che costituisce la HbH.

Sebbene questa emoglobina non sia presente normalmente nei globuli rossi dell'adulto, questa molecola (HbH) è in grado, come l'emoglobina adulta (HbA) ( $\alpha_2\text{-}\beta_2$ ) di trasportare efficacemente ossigeno ai tessuti. Si tratta comunque di una molecola relativamente instabile, che determina ridotta sopravvivenza e precoce distruzione dei globuli rossi (emolisi). Ne consegue anemia di grado moderato o grave e altri problemi di salute come deformità delle ossa, affaticamento, formazione di calcoli alla colecisti e aumento di volume della milza di grado lieve o elevato.

L'anemia è lieve nella maggior parte dei pazienti con la malattia da HbH; generalmente i pazienti non necessitano di alcun trattamento, come trasfusione di sangue, e svolgono una vita normale. L'anemia può essere, comunque, grave in alcuni casi e peggiorare in corso di infezioni, gravidanza o quando il paziente assume specifici farmaci (ossidanti). Come qualunque alterazione cronica, il soggetto con la malattia da HbH, può avere bisogno di controlli periodici, cure mediche presso un Centro Specializzato e un controllo clinico generale ogni anno.

## Idrope Fetale – $\alpha$ -talassemia major – Emoglobina di Bart

- ▶ In questa condizione non vi può essere alcuna produzione di catene globiniche  $\alpha$  e pertanto non si forma emoglobina normale, che richiede l'appaiamento di entrambe le catene globiniche  $\alpha$  e  $\beta$ . Invece si ha la formazione di catene globiniche  $\gamma$ , prodotte nel periodo fetale (HbF) che si appaiano fra di loro e formano un altro tipo di emoglobina Hb Bart (tetramero  $\gamma_4$ ). Questo tipo di emoglobina non ha la capacità di trasportare ossigeno e pertanto questa condizione è incompatibile con la vita.

L'idrope fetale è caratterizzata da una grave anemia che colpisce il bambino nel grembo materno, prima di nascere. Un feto malato presenta una crescita normale all'inizio, ma poi si sviluppa scompenso cardiaco, edema diffuso del feto e della placenta (anasarca feto-placentare) e un considerevole aumento del liquido amniotico (idramnios).

Queste gravi alterazioni portano a nascita prematura e il neonato è di solito morto (nato morto) prima del parto. La madre può avere gravi complicanze come ipertensione e difficoltà al travaglio. Possono insorgere gravi complicanze emorragiche subito dopo il parto, per la presenza di materiale ritenuto in utero. La vita e la qualità di vita della madre sono a rischio, per cui in queste condizioni la prevenzione è fondamentale. In casi molto rari, la trasfusione in utero ha consentito la sopravvivenza del feto, seguita dalla nascita di un bambino con idrope fetale, che poi ha la necessità di ricevere continue emotrasfusioni e una assistenza medica specialistica.

### Portatore di $\alpha$ -talassemia nella $\beta$ -talassemia major

L' $\alpha$ -talassemia può essere ereditata anche con la  $\beta$ -talassemia e con le varianti  $\beta$  globiniche da genitori portatori. In particolare, la condizione di portatore di  $\alpha$ -talassemia in pazienti con  $\beta$ -talassemia major, può mitigare l'espressività clinica della  $\beta$ -talassemia major.

### Possono essere prevenuti i disordini dell'emoglobina?

La coppia di portatori, consapevole del rischio per i loro figli, oggi ha diverse possibilità di scelta. Possono avere figli sani e, al tempo stesso, essere certi che oggi i figli malati hanno le migliori possibilità di cura fin dalla nascita.

Le loro scelte non sono certamente semplici. Ogni coppia e ogni cittadino in generale può ricevere informazioni chiare, dettagliate ed aggiornate dai medici specialisti del settore e dalle associazioni dei pazienti/genitori. I genitori che sono entrambi portatori dovrebbero sapere subito di essere una coppia a rischio, in modo tale da avere tempo sufficiente per prendere quelle decisioni che ritengono più opportune per loro.

Per le coppie a rischio di trasmissione della malattia da HbH va ricordato che questa condizione è compatibile con una lunga e buona qualità di vita, nonostante le possibili complicanze, quali anemia in forma lieve e calcolosi della colecisti. Se vi sono motivi per sospettare una condizione più grave, il medico potrà informare la coppia sulle misure preventive più adeguate.

Se invece vi è il rischio di trasmissione di Idrope Fetale, la prevenzione è obbligatoria poiché vi è un grave rischio per la salute della madre.

I Centri di Prevenzione del Servizio Sanitario Nazionale sono in grado di:

- effettuare i test necessari per la ricerca dello stato di portatore nelle scuole superiori, prima o subito dopo il matrimonio, prima della gravidanza o non appena la gravidanza sia iniziata;

- ▶ informare le portatrici fornendo loro un'appropriate consulenza e comunicando loro la necessità di far effettuare lo screening anche al loro partner (coniuge);
- ▶ informare la coppia di portatori (coppia a rischio). Le coppie in cui entrambi sono portatori di  $\alpha^0$ -talassemia, devono effettuare una consulenza genetica accurata con uno specialista sulle emoglobinopatie, che li informerà dell'esatta natura del rischio e di quali scelte sono disponibili per loro. Devono essere informati:
  - i) sui test specifici necessari per confermare la diagnosi di portatore  $\alpha^0$ -talassemia in posizione cis; ii) della esatta natura del rischio; iii) in quale periodo della gravidanza la coppia può avere una diagnosi esatta e confermata di feto malato; iv) quali sono i mezzi disponibili per evitare la gravidanza.

### Come sapere se si è un portatore/portatrice?

Nella maggior parte dei casi, esami di laboratorio semplici e specifici possono identificare se un soggetto è portatore di trait  $\alpha$ -talassemico o di altre alterazioni ereditarie dell'emoglobina. La consulenza genetica effettuata prima e dopo l'esecuzione del test, supportata da informazioni valide e aggiornate dagli specialisti del settore, contribuirà alla conoscenza sulla prevenzione indicando:

- ▶ dove effettuare l'indagine
- ▶ come interpretare il risultato
- ▶ cosa significa essere un portatore
- ▶ quali opzioni sono disponibili alla coppia, se entrambi sono portatori
- ▶ la natura e il trattamento della malattia da HbH.

### Esami di laboratorio per sapere se un soggetto è portatore.

Il test di laboratorio per la talassemia e le altre emoglobinopatie prevede un esame del sangue di routine, l'esame emocromocitometrico e altri indici che sono correlati al contenuto dell'emoglobina, al volume e alle dimensioni dei globuli rossi [volume corpuscolare medio (MCV), contenuto emoglobinico medio (MCH)]. MCV e MCH saranno più bassi nei portatori di  $\alpha$  e  $\beta$ -talassemia e in alcune altre varianti emoglobiniche. La condizione di portatore di  $\alpha$ -talassemia comunque è difficile da diagnosticare soltanto attraverso l'esecuzione di esami di laboratorio semplici, come l'esame emocromocitometrico e l'elettroforesi dell'emoglobina. La diagnosi viene frequentemente posta per esclusione delle altre possibili cause.

Soltanto l'analisi del DNA, indispensabile per differenziare i diversi tipi di portatore di  $\alpha^0$ -talassemia, può consentire di giungere a una esatta diagnosi.

## Come viene diagnosticata la Malattia da HbH?

Un bambino nato con la malattia da HbH non mostra segni evidenti della malattia ma può presentare ittero marcato nei primi giorni di vita. La diagnosi può essere effettuata precocemente se sono disponibili programmi di screening neonatale nel Paese dove la famiglia vive. Lo screening ha particolare importanza se i genitori in precedenza non hanno effettuato il test, se non è stata effettuata la diagnosi prenatale e se non vi sono altri figli malati nell'ambito della famiglia. È anche possibile effettuare la diagnosi di malattia da HbH in una fase molto precoce della vita, attraverso l'esecuzione di test genetici che identificano i geni che il bambino ha ereditato da ciascun genitore.

### Esami ematologici comunemente utilizzati per la diagnosi della Malattia da HbH:

- (i) **I comuni parametri ematologici sono determinati attraverso un'apparecchiatura elettronica** – il conta globuli – che misura la dimensione e il volume dei globuli rossi e la quantità di emoglobina in essi contenuta. La Malattia da HbH viene sospettata quando la dimensione, il volume dei globuli rossi e la concentrazione dell'emoglobina contenuta in essi risultano significativamente ridotti e i livelli di emoglobina sono bassi. Sono riportati di seguito alcuni indici ematologici riscontrati più comunemente nei soggetti che presentano questa condizione:

Hb g/dl 7-10  
MCH pg 15-20  
MCV fl 50-65  
MCHC g/dl 25-30

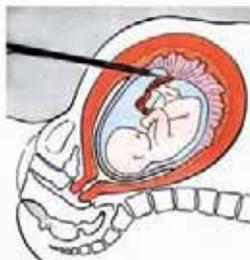
- (ii) **Striscio ematico e morfologia eritrocitaria.** I globuli rossi osservati al microscopio appaiono più pallidi (ipocromici) e più piccoli (microcitici) rispetto alla norma. La maggior parte hanno dimensioni e forme alterate (anisocitosi e poichilocitosi). Queste alterazioni sono più marcate rispetto a quelle osservate in un portatore.
- (ii) **Elettroforesi dell'emoglobina.** Si tratta di un processo che separa le diverse proteine che costituiscono l'emoglobina – HbA, HbA<sub>2</sub>, e HbF. Nella malattia da HbH, si forma una frazione emoglobinica separata che raggiunge livelli che possono variare tra 1-40% (di solito 8-10%) L' HbA<sub>2</sub>, che normalmente è intorno al 3% della normale emoglobina adulta, è ridotta. (1-2%).

- (i) **Metodiche di biologia molecolare.** Sono indagini sofisticate necessarie per confermare o ottenere informazioni più specifiche attraverso lo studio del DNA per identificare le mutazioni (i cambiamenti genetici) che causano la malattia da HbH.

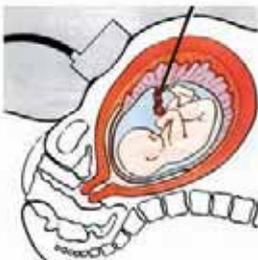
### Indagini sul feto per la diagnosi di $\alpha$ -talassemia con Idrope Fetale.

Vi sono tre tipi di indagini per sapere se un feto presenta una forma grave di  $\alpha$  o  $\beta$ -talassemia. In una gravidanza a rischio l'indagine ecografica dovrà essere effettuata ad intervalli regolari per osservare i cambiamenti caratteristici dell'Idrope Fetale. La diagnosi sarà confermata attraverso:

*Amniocentesi:*



*Cordocentesi*



#### **i) Amniocentesi:**

L'amniocentesi viene effettuata nel secondo trimestre di gravidanza dopo la 15° settimana di gestazione. Sotto controllo ecografico, l'ostetrico inserisce un ago molto sottile attraverso l'addome materno fino alla cavità

uterina. Viene prelevata una piccola quantità di liquido amniotico contenente cellule fetali. Il campione ottenuto è poi analizzato in laboratorio per determinare se il feto è affetto da  $\alpha$ -talassemia.

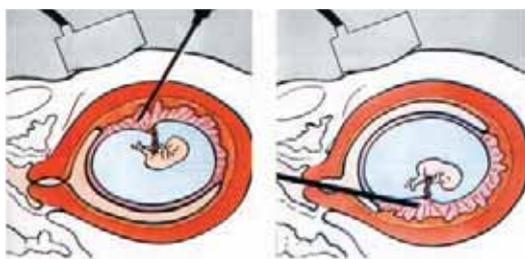
I rischi che questa indagine comporta alla madre e al feto non sono significativi. Il rischio di aborto è esiguo e si verifica in 1:200-1:400 casi (meno dello 0.5%) L'ostetrico, comunque spiegherà e discuterà in dettaglio tutti gli aspetti di questa indagine.

#### **ii) Cordocentesi (prelievo di sangue fetale)**

Sotto controllo ecografico, viene inserito un ago sottile attraverso l'addome fino al cordone ombelicale del feto e viene prelevato un piccolo volume di sangue fetale. Il sangue fetale è separato e analizzato in laboratorio. In mani esperte, nella maggior parte dei casi, già al primo prelievo si ottiene il 100% fetali pure. L'ostetrico spiegherà e discuterà le cause dell'eventuale insuccesso nel prelievo di sangue fetale, come pure gli altri potenziali rischi di questa procedura.

La cordocentesi si effettua dopo la 18° settimana di gravidanza. I rischi comprendono aborto (1-2%), emorragie, infezioni e perdita di liquido amniotico. La possibilità di effettuare una diagnosi precoce e mirata con metodiche di biologia molecolare ha ormai completamente sostituito la cordocentesi, che oggi trova indicazione solo nelle donne gravide che si sottopongono tardivamente alla diagnosi prenatale, in quelle in cui il prelievo dei villi coriali è dubbio e quando non sono disponibili altre indagini per la coppia a rischio.

### iii) **Prelievo dei Villi Coriali (CVS)**



CVS

Il prelievo dei villi coriali o villocentesi è un metodo per diagnosticare le alterazioni ereditarie dell'emoglobina nell'embrione e può essere effettuato più precocemente rispetto alla amniocentesi, intorno alla 10°-11° settimana di gestazione. Sotto controllo ecografico, l'ostetrico

preleva un piccolo campione dei villi coriali, cellule che contengono la stessa informazione genetica dell'embrione e che formeranno la placenta. Le cellule possono essere prelevate attraverso un ago sottile introdotto nell'addome materno (via transaddominale) o attraverso un sottile catetere inserito attraverso la vagina (via transcervicale). Le cellule sono poi analizzate per sapere se l'embrione ha ereditato entrambe le alterazioni genetiche riscontrate nei genitori. Vi è rischio di aborto (intorno al 2%), di infezioni o di sanguinamento, come per le procedure già descritte. Vi è inoltre un minimo rischio di malformazioni embrionarie che è virtualmente escluso se il prelievo dei villi coriali viene effettuato dopo la 10° settimana di gestazione.

Come per gli altri metodi di diagnosi prenatale, l'ostetrico dovrà informare la coppia sui rischi potenziali e sui vantaggi di ogni procedura adoperata.

Il livello di rischio di ogni indagine utilizzata per la diagnosi prenatale, dipende dalla dall'esperienza dell'operatore e dalla qualità del Centro dove essa viene effettuata.

### **Come viene posta la diagnosi sul feto dai campioni ottenuti attraverso le metodiche descritte?**

L'amniocentesi e il CVS sono entrambi basati sullo studio del DNA, noto anche come indagine genetica e permette di identificare le alterazioni genetiche (mutazioni) presenti nei genitori.

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

Nel caso del prelievo dei villi coriali, per esempio, gli analisti studiano i geni dell'emoglobina contenuti nel DNA delle cellule provenienti dai villi coriali, per stabilire se l'embrione sarà sano con geni normali, se sarà un portatore di talassemia o se avrà i geni della Hb alterati.

L'analisi del campione richiede mediamente una settimana di tempo.

L'interruzione della gravidanza, se culturalmente accettabile e condivisa anche dal punto di vista medico, è giustificata soltanto se vengono ipotizzate gravi condizioni cliniche di malattia da HbH o se viene posta diagnosi di Idrope Fetale.

## Interruzione della Gravidanza

### Interruzione precoce

L'interruzione precoce può essere effettuata entro la 14° settimana di gestazione. Alla coppia devono essere date tutte le informazioni attraverso una chiara ed esauriente consulenza genetica. La coppia deve essere informata dall'ostetrico e/o dal genetista che l'interruzione della gravidanza non ridurrà le possibilità della donna di avere un altro figlio e che ciascuna gravidanza, in una coppia a rischio, presenterà lo stesso rischio di avere un figlio malato.

Inoltre, deve essere chiaramente spiegato che, per ogni gravidanza successiva, se la coppia desidera sapere se il figlio concepito sarà affetto da talassemia, dovrà essere effettuata nuovamente la diagnosi prenatale che comporta esattamente le stesse procedure, gli stessi vantaggi e gli stessi rischi.

### Interruzione tardiva

L'interruzione di una gravidanza oltre la 14° settimana di gestazione prevede l'induzione del travaglio nella gestante, attraverso la somministrazione di ormoni (prostaglandine). Il travaglio può durare parecchie ore e la procedura determina alla donna una sofferenza psicologica maggiore rispetto a quella che abortisce precocemente. L'interruzione tardiva della gravidanza non riduce la capacità della donna di avere altre gravidanze e il medico fornirà tutte le informazioni e le risposte ad ogni quesito specifico posto dalla coppia.

## Altri approcci

La diagnosi prenatale e l'interruzione della gravidanza sono metodiche che possono non essere accettate da ogni coppia a rischio o da alcuni popoli in rapporto al loro credo religioso e culturale.

Sfortunatamente, la prevenzione non dipende soltanto dalla identificazione dei portatori e lo screening non può essere sufficiente e risolutivo senza effettuare la diagnosi prenatale e la eventuale interruzione della gravidanza.

Sono stati introdotti nuovi metodi di prevenzione, mentre altri sono in fase di ricerca, per migliorare le procedure, per ridurre lo stress psicologico e per essere meglio fruibili dall'utenza. Per esempio, l'analisi delle cellule fetali circolanti nel sangue materno è un test in corso di validazione, nell'ultima decade. Questa metodica però ancora presenta delle limitazioni e non può essere proposta come una alternativa valida alla diagnosi prenatale.

**La diagnosi genetica preimpianto (PGD)** è un'altra procedura sofisticata che si è sviluppata nell'ultima decade e consiste nella tecnica per evidenziare anomalie genetiche negli embrioni e successiva selezione genetica. In particolare, la PGD utilizza una tecnica di fecondazione in vitro per analizzare le cellule prelevate in uno stadio embrionario molto precoce (blastomero); più raramente la PGD viene utilizzata per selezionare ovuli dalla donna portatrice, individuando quelli che non presentano alterazioni genetiche dell'emoglobina, che vengono poi fecondati, riesaminati in laboratorio e successivamente introdotti nel grembo materno. Tale tecnica è molto onerosa e sono spesso necessari molti tentativi prima di poter indurre una gravidanza con successo.

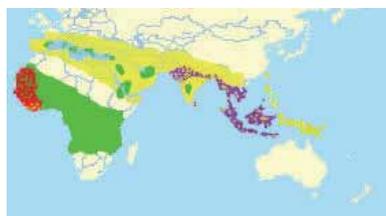
### Quali sono le aree di diffusione della $\beta$ -talassemia e degli altri disordini genetici dell'Hb?

In passato si pensava che la talassemia fosse una malattia limitata all'Area Mediterranea, da cui il nome di anemia mediterranea e talassemia, termine di derivazione greca, da talassa (mare) e anemia, (mancanza di sangue). Ora è noto che le alterazioni ereditarie dell'Hb sono diffuse in molte parti del mondo. Nel Sud Europa, dal Portogallo alla Spagna, Italia, Grecia, in vari paesi dell'Est Europeo, nel Medio Oriente, Iran, Pakistan, India, Bangladesh, Thailandia, Malesia, Indonesia e Sud della Cina, come pure nei paesi della costa del Nord Africa e del Sud America. La talassemia è particolarmente prevalente in aree in cui la malaria è o era una volta endemica. Sembra che in queste aree del mondo l'organismo umano abbia subito piccole variazioni dei suoi geni – un arrangiamento genetico, o una mutazione, come è noto in biologia.

Questi minimi cambiamenti hanno prodotto degli adattamenti significativi nei globuli rossi che hanno sviluppato una sorta di resistenza ai parassiti della malaria, per ostacolarne la crescita e la moltiplicazione al loro interno. In questi popoli si è determinato un vantaggio sulla sopravvivenza, rispetto a quelli in cui questa mutazione genetica non si era verificata. Sembra che i portatori



*Aree di diffusione della malaria prima della pianificazione dei programmi di controllo*



*Mappa dei disordini genetici dell'emoglobina nel mondo "linee guida della gestione clinica della talassemia" 2000*

di talassemia ( $\alpha$  e  $\beta$ ) come pure i portatori di altre alterazioni ereditarie dell'Hb come l'anemia a cellule falciformi fossero più capaci di resistere alla malaria rispetto ai soggetti sani. Pertanto il numero dei portatori è aumentato in maniera significativa nel corso del tempo in quelle aree del mondo dove la malaria era endemica, dove un gran numero di soggetti sani moriva in conseguenza di una grave infezione malarica.

La migrazione dei popoli e i matrimoni misti tra differenti gruppi etnici ha diffuso la talassemia in quasi tutti i Paesi del mondo dove la malaria era endemica e non, comprendendo anche il Nord Europa e altri Paesi dove la talassemia non era prima presente.

In accordo con le indagini epidemiologiche, circa il 7% della popolazione mondiale è affetto da una alterazione del gene dell'emoglobina, con bambini malati, nati ogni anno in un numero compreso fra 300.000 e 500.000.

Più dell' 80%, sono nati e vivono in paesi in via di sviluppo. Circa il 70% ha alterazioni ereditarie con anemia a cellule falciformi e il rimanente 30% è affetto da sindromi talassemiche. Inoltre, un considerevole numero di bambini malati nati nei Paesi in via di sviluppo muore prima che sia stata posta la diagnosi o prima della diagnosi definitiva, ricevendo purtroppo ancora oggi un trattamento sub ottimale o inadeguato (Banca Mondiale 2006, OMS 2006).

*Sono assolutamente necessari programmi di sorveglianza nazionale per ridurre il numero di nascite di bambini malati e per migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti affetti da alterazioni ereditarie dell'emoglobina, in tutto il mondo.*

1. About Thalassaemia (2nd ed., 2007)
2. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia (2nd ed. revised, 2008)
3. Booklet one: About  $\beta$ -thalassaemia (2007)
4. Booklet two: About  $\alpha$ -thalassaemia (2007)
5. Booklet three: About sickle cell disorders (2007)
6. Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobinopathies, Vol.1 (2003)
7. Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobinopathies, Vol. 2 (2005)
8. Patients' Rights (2007)
9. A Guide to Establishing a Non-Profit Patient Support Organisation (2007)
10. Sickle Cell Disease (2008)
11. Compliance to Iron Chelation Therapy with Desferrioxamine (2000)

## **COME CONTATTARE LA TIF**

**Thalassaemia International Federation**  
**P.O Box 28807, 2083 Nicosia, Cyprus**  
**Tel: 00357 22319129/ 22319134**  
**Fax: 00357 22314552**  
**E-mail: [thalassaemia@cytanet.com.cy](mailto:thalassaemia@cytanet.com.cy)**  
**Web-site: [www.thalassaemia.org.cy](http://www.thalassaemia.org.cy)**

Publicato dalla:  
**Federazione Internazionale  
Talassemia**

**No. 12**

**ISBN: 978-9963-623-58-7**