



DISORDINI GENETICI  
DELL' EMOGLOBINA  
O EMOGLOBINOPATIE

OPUSCOLO  
UNO (1)

Beta  $\beta$

talassemia

Publicato dalla  
Federazione  
Internazionale  
Talassemia

No: 11

ISBN: 978-9963-623-49-5

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 11

**ISBN: 978-9963-623-49-5**

© 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, microfilmati, 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.

Introduzione PAGINA 05

Sangue PAGINA 05

Emoglobina PAGINA 06

Ereditarietà PAGINA 07

Portatori di  $\beta$ -talassemia PAGINA 09

Come sapere se si è portatori PAGINA 16

Esami di laboratorio PAGINA 16

Possono essere prevenuti i disordini dell'emoglobina? PAGINA 17

possibili scelte per una coppia rischio PAGINA 18

indagini sul feto (diagnosi prenatale) PAGINA 19

come effettuare la diagnosi sul feto PAGINA 20

interruzione della gravidanza PAGINA 21

altri approcci PAGINA 21

Il paziente affetto da  $\beta$ -talassemia PAGINA 22

qual'è il trattamento della  $\beta$  talassemia major PAGINA 23

Come si diagnostica la  $\beta$ -talassemia major? PAGINA 24

metodi comunemente utilizzati per la diagnosi PAGINA 25

I pazienti con talassemia major possono avere figli? PAGINA 26

Quali sono le aree di diffusione della  $\beta$ -talassemia e degli altri disordini genetici dell'emoglobina? PAGINA 30

## INTRODUZIONE DELLA PRESIDENTE DEL TIF

Il presente opuscolo (numero uno) contiene informazioni sulla  $\beta$ -talassemia. Se sei un portatore, un paziente o semplicemente sei interessato a saperne di più sulla  $\beta$ -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 del 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, primo fra 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, LA NOSTRA FORZA”**  
*il nostro motto*

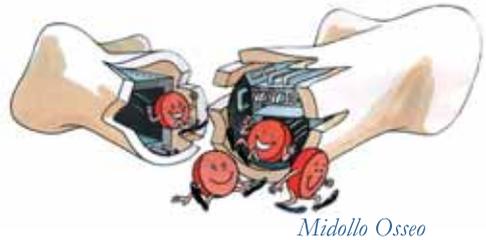
**“Uguale accesso alla qualità delle cure  
per ogni paziente con talassemia  
ovunque in tutto il mondo”**  
*la nostra missione*

# DISORDINI GENETICI DELL'EMOGLOBINA EMOGLOBINOPATIE

## BETA ( $\beta$ )-TALASSEMIA (TALASSEMIA) O ANEMIA MEDITERRANEA O ANEMIA DI COOLEY O MORBO DI COOLEY

### 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.



### Il Sangue (sangue intero):

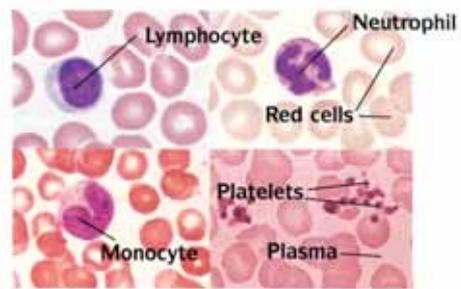
Nei soggetti adulti il sangue è prodotto in uno speciale tessuto, chiamato midollo, che si trova nella cavità centrale delle ossa (midollo osseo).

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).

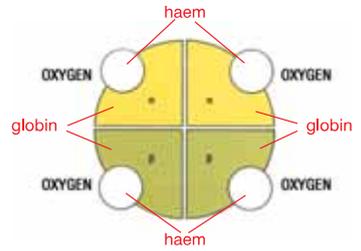
Le malattie del sangue possono originare da tutte le cellule che lo compongono (malattie dei globuli bianchi, malattie delle piastrine e malattie dei globuli rossi).

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*

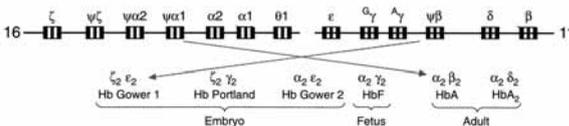
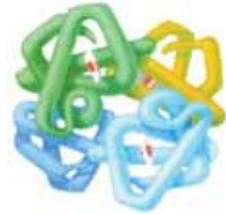


Fig. 2.11: Cluster dei geni globinici alfa e beta sul cromosoma 16 ed 11, rispettivamente. Nella raffigurazione schematica dei geni globinici  $\alpha$  e  $\beta$ , gli introni sono scuri, le regioni non codificanti 5' e 3' sono ombreggiate e gli esoni sono chiari.

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

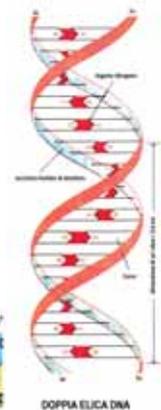
- (ii) L'eme contiene ferro, un metallo essenziale per la crescita e il normale funzionamento delle cellule. Il ferro ha la capacità di legare e cedere facilmente ossigeno permettendo all'emoglobina di trasportare e distribuire facilmente ossigeno ai tessuti ed organi del corpo. Gli adulti hanno un patrimonio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

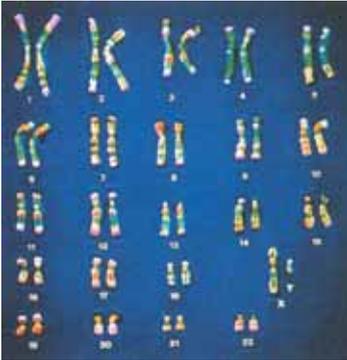
Il livello di Hb riscontrato negli esami del sangue di routine riflette la quota totale di ferro presente nell'organismo.

### 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  $\beta$ .





*Cromosomi*

Qualsiasi difetto presente in un gene responsabile della produzione di catene globiniche  $\alpha$  (o 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 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

In questo opuscolo descriveremo come le  $\beta$ -talassemie siano trasmesse ai figli, secondo i caratteri genetici dei genitori. Negli altri opuscoli (2 e 3) saranno descritte le caratteristiche delle  $\alpha$ -talassemie e dell'anemia a cellule falciformi o drepanocitosi.

▶ **Entrambi i genitori presentano geni globinici  $\beta$  normali.** Quando in entrambi i genitori i geni  $\beta$  globinici sono normali, il figlio erediterà una coppia di geni globinici  $\beta$  normali e tutti i figli avranno emoglobina di tipo adulto normale. (Hb A)

▶ **Quando uno dei genitori è portatore di un gene globinico  $\beta$  alterato.** Quando un genitore è portatore di  $\beta$ -talassemia e l'altro genitore presenta due geni globinici  $\beta$  normali, ciascun figlio avrà il 50% di possibilità di ereditare il gene globinico alterato ereditato dal genitore portatore di  $\beta$ -talassemia. (FIG 1)

Lo stato di portatore può anche essere definito come:

- 1) portatore del tratto  $\beta$ -talassemico
- 2) soggetto eterozigote per  $\beta$ -talassemia
- 3) soggetto con  $\beta$ -talassemia minor
- 4) portatore di anemia mediterranea

### I portatori di $\beta$ -talassemia:

I portatori di  $\beta$ -talassemia non sono malati. Non presentano sintomi fisici o psichici, non richiedono diete speciali, visite mediche o terapia.

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

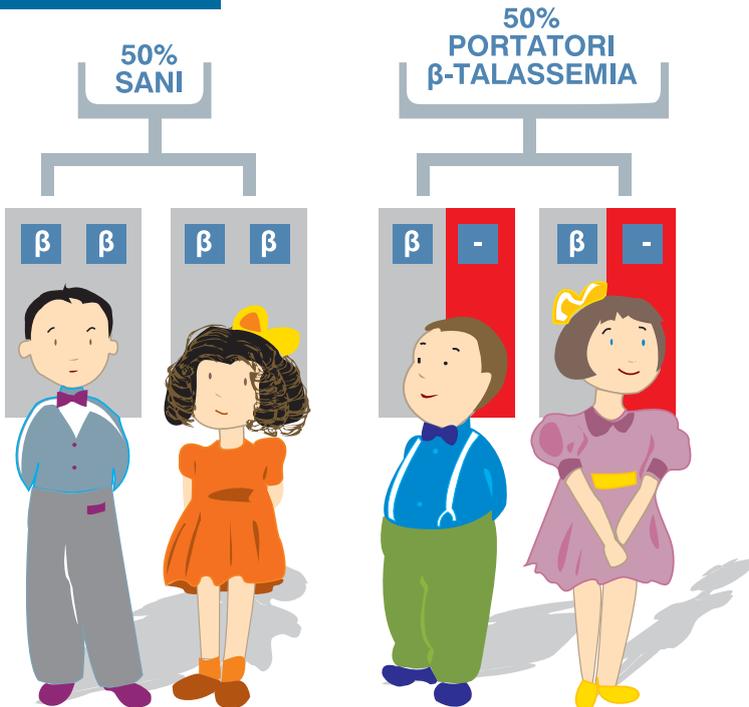
▶ Lo stato di portatore non potrà diventare nel tempo malattia. La maggior parte dei portatori infatti non sa di esserlo fino all'esecuzione di specifici esami di laboratorio. Alcuni portatori possono presentare lieve anemia, che può essere erroneamente diagnosticata come anemia da carenza di ferro. Gli esami di laboratorio comunque consentono di differenziare facilmente le due forme.



UN GENITORE È PORTATORE DI  $\beta$ -TALASSEMIA E L'ALTRO GENITORE HA 2 GENI  $\beta$  GLOBINICI COMPLETAMENTE NORMALI.

SANO   
 PORTATORE DI  $\beta$ -TALASSEMIA 

LE POSSIBILITÀ SONO



In conclusione, il portatore di  $\beta$ -talassemia non presenta alcun problema di salute, crescita, durata e qualità della vita.

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

Come le altre donne gravide, le donne portatrici di  $\beta$ -talassemia possono presentare carenza di ferro e aver bisogno di terapia marziale. La lieve anemia dovuta allo stato di portatore può diventare più grave durante la gravidanza e una donna gravida può molto raramente aver bisogno di effettuare emotrasfusioni. L'anemia regredirà dopo la nascita del figlio.

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

Un soggetto che è nato portatore di  $\beta$ -talassemia sarà sempre portatore.

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

Il tratto o condizione di portatore di  $\beta$ -talassemia non può essere trasmesso od acquisito durante la vita a causa di trasfusioni o di infezioni.

▶ **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 loro partner (coniuge) di essere portatori di  $\beta$ -talassemia e chiedere loro di effettuare gli esami del sangue specifici per la ricerca delle alterazioni ereditarie dell'emoglobina.

Queste indagini dovrebbero essere effettuate prima di intraprendere una 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 informare i suoi fratelli e sorelle per effettuare gli esami per la ricerca delle alterazioni ereditarie dell'Hb.

▶ **Entrambi i genitori sono portatori di un gene  $\beta$ -globinico alterato – coppia a rischio**

Sebbene la condizione di portatore di  $\beta$ -talassemia non abbia effetti sulla salute, se una portatrice vuole formare una famiglia con un portatore, per ciascuna gravidanza vi sarà:

- ▶ una possibilità su quattro (25%) che il figlio sia affetto da  $\beta$ -talassemia major/intermedia. La  $\beta$ -talassemia major/intermedia è anche nota come anemia mediterranea o anemia di Cooley e il paziente può anche essere definito come omozigote per la  $\beta$ -talassemia.
  - ▶ una possibilità su due (50%) che il figlio sia portatore di  $\beta$ -talassemia, condizione asintomatica.
  - ▶ una possibilità su quattro (25%) che il figlio sia sano.
- (FIG2)

### $\delta\beta$ -talassemia

In questa forma entrambi i geni globinici  $\delta$  e  $\beta$  sono alterati e questa condizione è bilanciata parzialmente da un'aumentata produzione di catene globiniche  $\gamma$ .

Come il portatore di  $\beta$ -talassemia, il portatore di  $\delta\beta$  è sano, non necessita di cure mediche, ma presenta un gene alterato che può essere trasmesso ai figli. Un figlio che eredita un gene  $\delta\beta$  alterato da ciascun genitore portatore (omozigosi  $\delta\beta$ -tal) o un gene  $\delta\beta$  da un genitore e un gene  $\beta$ -talassemico dall'altro genitore (doppia eterozigosi  $\delta\beta/\beta$ -tal) svilupperà, in entrambi i casi, una grave alterazione dell'Hb simile come quadro clinico alla  $\beta$ -talassemia major o alla  $\beta$ -talassemia intermedia e richiederà simile gestione clinica e trattamento.

### ▶ Altre "emoglobine anomale" e alterazioni ereditarie dell'Hb

Sono state identificate numerose altre forme di emoglobina adulta "anomala" che differiscono sia nella struttura che nella espressione clinica. Si tratta di "varianti strutturali dell'Hb" e comprendono l'emoglobina S – (HbS) responsabile della anemia a cellule falciformi, l'emoglobina E (HbE), **l'emoglobina C (HbC), l'emoglobina D (HbD) e l'emoglobina Lepore (Hb Lepore)**. Queste alterazioni sono trasmesse dai genitori ai figli con le stesse modalità di trasmissione ereditaria autosomica recessiva, come già riportato in questo opuscolo per le  $\beta$ -talassemie. Comunque solo coloro che ereditano Hb Lepore o HbS da entrambi i genitori, presentano quadri clinici conclamati che richiedono cure mediche.

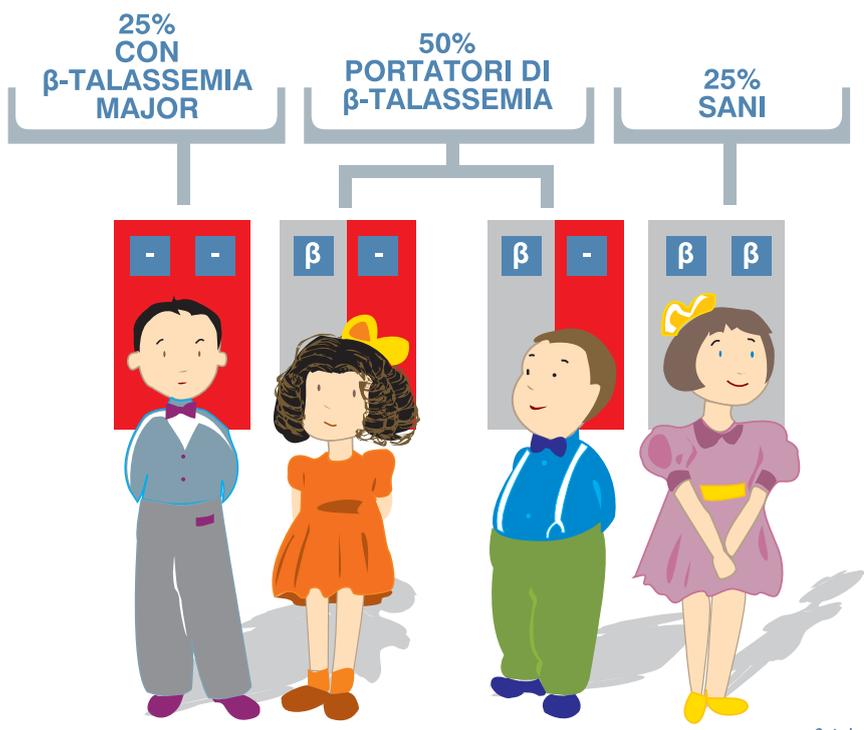
■ ■ ■ FIG2

ENTRAMBI I GENITORI SONO PORTATORI DI  $\beta$ -TALASSEMIA



SANO   
 $\beta$ -TALASSEMIA 

LE POSSIBILITÀ SONO



La trasmissione ereditaria di altre emoglobine anomale (HbC, HbD o HbE) da entrambi i genitori non è correlata ad una significativa evidenza clinica e non richiede sorveglianza medica.

L'ereditarietà delle varianti emoglobiniche (Hb Lepore, HbE o HbS) da un genitore e della  $\beta$ -talassemia dall'altro genitore determina tipi di emoglobinopatie in eterozigosi composta quali Hb Lepore/ $\beta$ , HbE/ $\beta$  e HbS/ $\beta$ . Queste forme presentano quadri clinici rilevanti simili alla  $\beta$ -talassemia major/intermedia e richiedono controlli periodici e trattamento. Più avanti saranno illustrate, con maggiori dettagli, le caratteristiche delle varianti emoglobiniche anomale o strutturali.

### **Hb Lepore/ $\beta$ Talassemia**

In questa forma vi è un riarrangiamento dei geni globinici  $\beta$  e  $\delta$  che determina una Hb anomala chiamata Hb Lepore. Come il portatore di  $\beta$ -talassemia, il portatore di Hb Lepore è un soggetto sano e non necessita di alcun trattamento. Il gene alterato comunque può essere trasmesso dai genitori ai figli, secondo le leggi dell'ereditarietà già descritte per la  $\beta$ -talassemia.

Un figlio che eredita Hb Lepore da entrambi i genitori, o Hb Lepore da un genitore e  $\beta$ -talassemia dall'altro genitore svilupperà una grave alterazione della Hb simile nel quadro clinico e nel trattamento alla  $\beta$ -talassemia major.

### **HbE / $\beta$ -talassemia**

L'HbE è una delle più comuni emoglobine anomale, particolarmente diffusa tra i popoli di origine del Sud-Est Asiatico. Come il portatore di  $\beta$ -talassemia, il portatore di HbE è sano e non necessita di alcun trattamento. I geni alterati possono essere trasmessi da un genitore ai figli secondo i caratteri ereditari già descritti per la  $\beta$ -talassemia.

Un figlio che eredita due geni HbE, uno da ciascun genitore, sarà sano e non richiede cure mediche.

L'HbE diviene malattia solo quando il figlio eredita da un genitore il tratto  $\beta$ -talassemico, e dall'altro genitore il tratto HbE.

L'HbE/ $\beta$ -talassemia presenta un quadro clinico grave, i cui sintomi sono simili a quelli che si osservano nella  $\beta$ -talassemia intermedia, ma che può essere grave tanto quanto osservato nella talassemia major.

(FIG3)

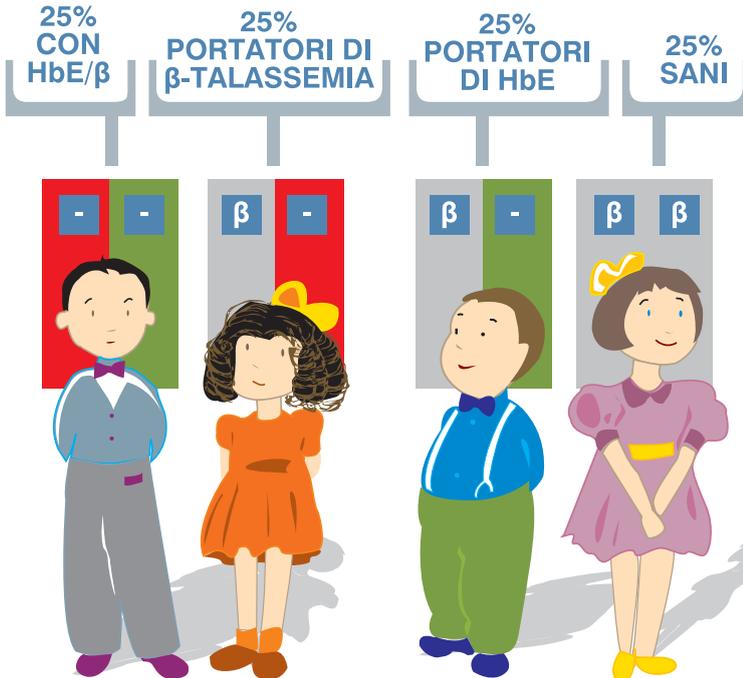
■ ■ ■ FIG3

HbE E  
β-TALASSEMIA



SANO   
β-TALASSEMIA   
HbE 

LE POSSIBILITÀ SONO



*Le alterazioni ereditarie con anemia a cellule falciformi differiscono dalla  $\beta$ -talassemia sia nella patogenesi che nel decorso clinico e sono descritte in dettaglio nell'opuscolo 3.*

*L'ereditarietà del tratto  $\beta$ -talassemico da un genitore e del tratto falcemico (HbS) dall'altro, determinerà un'alterazione dell'emoglobina (HbS $\beta$ -tal) il cui decorso clinico è più simile alla malattia a cellule falciformi che alla  $\beta$ -talassemia major/intermedia. Di conseguenza, è diversa anche la gestione clinica (vedi opuscolo 3 per informazioni più dettagliate).*

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

Nella maggior parte dei casi, esami di laboratorio semplici ma specifici possono identificare se un soggetto è portatore di  $\beta$ -talassemia o di altri disordini dell'emoglobina. La consulenza genetica effettuata prima e dopo la esecuzione dei test (offerta di informazioni accurate e aggiornate e supporto da parte degli specialisti del settore), fornirà indicazioni importanti sulla prevenzione, cioè:

- ▶ dove effettuare l'indagine
- ▶ come interpretare i risultati dei test
- ▶ cosa significa essere portatore
- ▶ quali opzioni sono disponibili per la coppia se entrambi sono portatori
- ▶ le caratteristiche e il trattamento della  $\beta$ -talassemia major

## Esami di laboratorio per sapere se un soggetto è portatore di $\beta$ -talassemia

Il test di laboratorio per la talassemia prevede l'esecuzione di un esame del sangue di routine, noto anche come esame emocromocitometrico. Questo comprende parametri relativi alla quantità di emoglobina all'interno dei globuli rossi, alle dimensioni e al volume dei globuli rossi come il contenuto emoglobinico medio (MCH) e il volume corpuscolare medio (MCV), rispettivamente. Entrambi saranno più bassi nei portatori di  $\beta$ -talassemia.

I globuli rossi sono anche osservati al microscopio per valutare la loro dimensione e la loro forma.

I globuli rossi di un portatore di  $\beta$ -talassemia saranno di aspetto più pallido, di forma varia (poichilocitosi) e più piccoli (microcitosi) rispetto ai globuli rossi normali che sono di colore rosso scuro, rotondi e di forma biconcava.

Altri test per individuare la condizione di portatore di  $\beta$ -talassemia comprendono esami di laboratorio come l'elettroforesi dell'emoglobina, che misura la quantità di HbA e di HbA2 che sono rispettivamente la maggiore e la minore componente **dell'emoglobina adulta.**

Possono essere rilevati altri tipi di emoglobina presenti nei globuli rossi come l'emoglobina fetale (HbF) e l'HbS. Nella maggior parte dei casi queste indagini sono sufficienti a definire se un soggetto è un portatore di  $\beta$ -talassemia.

Un altro metodo per misurare la quantità di HbA2 (che è sempre aumentata nei portatori di  $\beta$ -talassemia) necessario anche per identificare le varianti emoglobiniche, **è una specifica metodica di laboratorio definita High Pressure Liquid Chromatography (HPLC\*)**.

La sua elevata sensibilità e specificità nonché la rapidità dell'indagine, rende questo test una metodica di riferimento per confermare la diagnosi delle alterazioni ereditarie dell'emoglobina. Nel caso in cui i test menzionati siano dubbi e non permettano all'analista di giungere a una diagnosi certa, sono disponibili altre indagini più specifiche come i test genetici (cioè i test che sono basati sullo studio del DNA del soggetto). Per questi test è necessario effettuare un prelievo ematico anche ai componenti della famiglia per poter giungere a una diagnosi completa e definitiva.

A tal proposito se vi è una concomitante carenza di ferro e questo può falsare la diagnosi, è opportuno somministrare al soggetto preparati contenenti ferro e ripetere il test dopo un mese, per la conferma diagnostica dello stato di portatore.

## Possono essere prevenuti i disordini dell'emoglobina?

**“Le loro scelte non sono certamente semplici”**

La coppia di portatori, consapevole del rischio per i loro figli, oggi ha diverse possibilità di scelta. Essi possono avere figli sani e, al tempo stesso, sapere che i figli malati oggi hanno le migliori possibilità di cura fin dai primi mesi di vita.

Le loro scelte non sono certamente semplici. Ogni coppia in generale può ricevere informazioni chiare, dettagliate ed aggiornate dai medici specialisti nel 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 giuste per loro.

I centri di prevenzione del Servizio Sanitario Nazionale sono in grado di:

\* HPLC Bio-Rad per esempio è considerato da molti come il Gold Standard per la determinazione delle frazioni emoglobiniche.

- ▶ effettuare i test necessari per la ricerca del portatore nelle scuole superiori, prima o appena dopo il matrimonio, prima della gravidanza o non appena la gravidanza sia iniziata;
- ▶ informare le portatrici fornendo loro chiarimenti dettagliati e comunicando loro la necessità di estendere lo screening anche al loro partner (o coniuge);
- ▶ informare la coppia di portatori (coppia a rischio). Le coppie in cui entrambi i coniugi sono portatori di  $\beta$ -talassemia necessitano una consulenza di uno specialista sulle emoglobinopatie (o di una consulenza genetica specialistica) che li informerà della esatta natura del rischio di generare figli malati e di quali scelte sono disponibili per loro.

L'ostetrico deve fornire informazioni dettagliate sulla diagnosi prenatale, sulle procedure disponibili e sulle possibili scelte che una coppia può adottare per evitare di avere un figlio malato. Oltre a questo, i potenziali genitori devono essere informati sul genere di trattamento/opzioni di cura che la medicina mette oggi a disposizione per i pazienti affetti da talassemia, qualora essi decidano liberamente di continuare la gravidanza indipendentemente dal risultato della diagnosi prenatale.

### Le possibilità disponibili per una coppia a rischio quando entrambi sono portatori di $\beta$ -talassemia

Se due soggetti sanno di essere portatori di  $\beta$ -talassemia possono in ogni caso decidere di sposarsi o di non sposarsi. Due soggetti che sono entrambi portatori di  $\beta$ -talassemia e sono già sposati possono decidere:

- ▶ di non avere figli o di rinunciare ad avere loro figli naturali;
- ▶ di adottare dei figli;
- ▶ di avere figli con inseminazione artificiale, con sperma donato da un donatore non portatore\*;
- ▶ di avere un figlio in ogni caso e continuare la gravidanza senza indagare sullo stato del feto;
- ▶ di continuare la gravidanza, anche qualora al feto sia diagnosticata la condizione di  $\beta$ -talassemia major o di un'altra grave alterazione ereditaria dell'emoglobina;
- ▶ di interrompere la gravidanza se viene posta diagnosi di feto malato.

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

## La diagnosi prenatale delle sindromi talassemiche e degli altri disordini genetici dell'emoglobina.

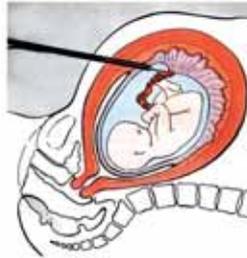
Vi sono tre tipi di indagini per sapere se un feto è affetto da  $\beta$  talassemia major o intermedia:

### i) **Amniocentesi:**

L'amniocentesi viene effettuata nel secondo trimestre di gravidanza dopo la 15<sup>a</sup> 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  $\beta$ -talassemia (major o intermedia).

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.

*Amniocentesi*



*Cordocentesi*

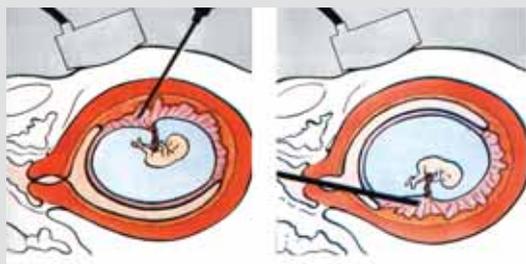


### ii) **Cordocentesi (prelievo di sangue fetale)**

Sotto guida ecografica 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% di cellule fetali pure. L'ostetrico spiegherà e discuterà le cause dell'eventuale insuccesso nel prelievo di cellule di sangue fetale, come pure gli altri potenziali rischi di questa procedura. La cordocentesi si effettua dopo la 18<sup>a</sup> settimana di gravidanza. I rischi sono rappresentati da aborto (1-2%), emorragie, infezioni e perdita di liquido amniotico.

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

### iii) Prelievo dei villi coriali (CVS)



CVS

Il prelievo dei villi coriali o villocentesi è un metodo per diagnosticare i disordini genetici dell'emoglobina nel feto 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 di villi coriali, cellule che contengono la stessa informazione genetica del feto e che formeranno la placenta. Le cellule sono prelevate attraverso un ago sottile introdotto nell'addome materno (via transaddominale) o attraverso un sottile catetere inserito attraverso la vagina (via transcervicale). Le cellule sono poi analizzate per sapere se l'embrione ha ereditato 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 fornirà alla coppia tutte le informazioni sui potenziali rischi e sui benefici di questa metodica di indagine.

### Come viene effettuata la diagnosi sui prelievi ottenuti attraverso le metodiche descritte?

L'amniocentesi e la villocentesi sono entrambe basate sullo studio del DNA, altrimenti noto come test genetico e utilizzato per identificare l'alterazione genetica (mutazione) presente nei genitori.

Questo tipo di esame è il più accurato 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 vengono studiati i geni dell'emoglobina contenuti nel DNA delle cellule dei villi coriali per stabilire se il feto sarà sano con geni normali, se sarà un portatore di talassemia o se avrà entrambi i geni della Hb alterati e quindi avrà la  $\beta$ -talassemia major.

“L'analisi del prelievo viene effettuata in circa una settimana”

Il risultato si ottiene mediamente in una settimana. Se il test evidenzia che il feto è malato, la coppia può decidere se portare a termine la gravidanza, considerando che per il bambino sarà necessario un trattamento a lungo termine, o interrompere la gravidanza come già accennato. Se la scelta sarà l'interruzione della gravidanza, vi saranno diverse modalità di intervento in rapporto alle settimane di gestazione.

## 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 e dettagliata 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 effettuare una ulteriore diagnosi prenatale che comporta esattamente le stesse procedure, gli stessi benefici e 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 nella 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 l'ostetrico fornirà tutte le informazioni e le risposte ad ogni specifico quesito 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 può non 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, 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 ancora 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 per la successiva selezione genetica. In particolare, la PGD utilizza una tecnica di fertilizzazione 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 fertilizzati, 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.

### Condizione di $\beta$ -talassemia omozigote o paziente con $\beta$ -talassemia major (anemia mediterranea o morbo di Cooley)

I soggetti con  $\beta$ -talassemia omozigote non producono Hb normale e quindi non hanno emazie normali. I globuli rossi contengono meno emoglobina e sono anche di numero inferiore rispetto alla norma. Tutto questo determina anemia grave nei soggetti con  $\beta$ -talassemia major e anemia più lieve o di grado variabile in quelli con talassemia intermedia.

Un bambino con  $\beta$ -talassemia major è normale alla nascita ma sviluppa una grave anemia fra i tre mesi e un anno di vita. Se non è adeguatamente trattato, il bambino malato ha una scarsa qualità di vita e muore nella prima decade di vita. I pazienti con  $\beta$ -talassemia omozigote, che presentano una forma di  $\beta$ -talassemia intermedia, nella maggioranza dei casi, presentano un quadro clinico più lieve rispetto alla  $\beta$ -talassemia major.

Sebbene anche queste condizioni possano presentarsi con anemia di grado variabile, esse non richiedono regolari trasfusioni di sangue specialmente nei primi anni di vita. L'anemia comunque, tende peggiorare con l'età fino a rendersi necessarie regolari emotrasfusioni durante l'infanzia o la vita adulta. Oltre all'anemia, in entrambe le forme di  $\beta$ -talassemia major ed intermedia, si osservano molte altre complicanze cliniche che necessitano di cure mediche a carattere multidisciplinare.

## Qual è il trattamento della $\beta$ -talassemia major?

Il trattamento di base consiste in trasfusioni regolari di sangue di solito ogni quattro settimane. I bambini che sono adeguatamente trasfusi crescono bene e hanno una vita normale. Comunque, per vivere oltre i venti anni, i pazienti con  $\beta$ -talassemia major, devono anche iniziare fin dall'infanzia un trattamento specifico per rimuovere il ferro in eccesso che viene liberato dalla emoglobina contenuta nei globuli rossi trasfusi. Il ferro viene introdotto con le trasfusioni, si accumula e può danneggiare organi vitali come il cuore, il fegato e le ghiandole endocrine. Il ferro può essere rimosso da farmaci specifici chiamati agenti chelanti del ferro che lo legano e lo eliminano attraverso le urine e/o le feci. Il primo farmaco ferrochelante efficace e sicuro è la desferrioxamima B o Desferal. Il farmaco è iniettato per via sottocutanea per molte ore, quasi ogni notte usando una piccola pompa ad infusione lenta. Sebbene il trattamento sia gravoso e pesante ad essere accettato dal paziente, questo farmaco è un farmaco salvavita.

Oggi comunque sono disponibili nuovi agenti ferrochelanti che possono essere somministrati per bocca. Vi sono due farmaci che possono essere assunti per via orale, il Deferiprone (L1) e il Deferasirox (Exjade) che sono regolarmente registrati in molti paesi, Italia compresa, e sono utilizzati da parte di molte migliaia di pazienti nel mondo. I bambini nati oggi con talassemia major hanno un'aspettativa di vita pressoché normale per quanto riguarda la durata della vita, considerato che essi possono beneficiare di tutti i trattamenti di cui hanno bisogno regolarmente secondo le linee guida approvate.

Importanti ricerche tendono a migliorare le cure mediche della talassemia major, attraverso l'identificazione di molecole farmaceutiche che possano portare, in futuro, a una riduzione della necessità del trattamento emotrasfusionionale e della ferrochelazione. Fino ad oggi, la guarigione di questa malattia si ottiene attraverso il trapianto di midollo osseo (TMO).



Questo trattamento è stato effettuato con successo a condizione della identificazione di un donatore compatibile (fratello o sorella), che il paziente sia in buone condizioni cliniche, che sia stato curato con un trattamento regolare fin dalla infanzia. Soltanto una minima percentuale di pazienti (circa il 20%) ha un donatore completamente identico. Comunque il TMO è ancora un trattamento molto costoso e il suo livello di successo dipende, oltre che dalla disponibilità di avere un donatore HLA identico, dallo stato clinico del paziente e dalla esperienza del centro di TMO.

Una alternativa alla limitata disponibilità di un donatore HLA compatibile è, per i genitori, quella di avere un altro figlio che sia istocompatibile con il bambino malato. Per assicurarsi che un nuovo figlio possa essere un donatore HLA identico, è necessario effettuare una specifica diagnosi nota come diagnosi genetica preimpianto-HLA (PGD-HLA) che è stata sviluppata negli ultimi anni. L'embrione che deve essere impiantato nel grembo materno è selezionato in laboratorio non solo come embrione sano ma anche come embrione HLA compatibile con il fratellino/sorellina malato. Il sangue del cordone ombelicale del fratellino/sorellina sano è prelevato alla nascita, e le cellule staminali in esso contenute possono essere usate per trapiantare il fratellino malato. In altre parole, il "nuovo" fratellino è selezionato, fin dall'inizio, per poter essere un perfetto donatore per il/la fratellino/sorellina malato. Si tratta di una tecnica molto elaborata, eticamente non approvata da tutti, ma che può offrire una migliore opportunità per avere un donatore compatibile di midollo osseo per curare i pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia major e da altri gravi alterazioni ereditarie. In atto questa tecnica è proibita in Italia.

La cura definitiva della talassemia si spera possa essere realizzata attraverso il raggiungimento di un altro traguardo scientifico: la terapia genica. Si tratta di studi ancora in fase sperimentale che prevedono la correzione in laboratorio dei difetti dei geni dell'emoglobina e poi l'introduzione di queste nuove cellule staminali dentro i tessuti che formano il sangue, rendendolo capace di produrre emoglobina e globuli rossi normali. I pazienti hanno molte aspettative per l'avanzamento di queste ricerche poiché la terapia genica non richiede la disponibilità di donatori, ma utilizza le stesse cellule del paziente. Questa procedura non presenta le limitazioni legate al trapianto di midollo osseo; si spera che la scienza possa molto presto ridurre le notevoli difficoltà tecniche e rendere realtà questo sogno di cura per tutti i pazienti.

## Come si diagnostica la $\beta$ -talassemia major?

Un bambino affetto da  $\beta$ -talassemia major alla nascita non mostrerà segni evidenti di malattia. Inizialmente, anche gli esami di laboratorio possono risultare dubbi per la diagnosi di talassemia,

“La  $\beta$ -talassemia major pu $\%$  essere diagnosticata nei primi mesi e prima dei due anni vita,”

specialmente se i genitori non sono stati in precedenza testati, se non sono state effettuate indagini prenatali, se non ci sono altri figli malati nella famiglia. Nelle prime fasi della vita è possibile diagnosticare la  $\beta$ -talassemia major soltanto attraverso le indagini genetiche che identificano quali geni emoglobinici il bambino ha ereditato da ciascun genitore.

Sfortunatamente, anche nei centri in cui esistono programmi di screening neonatali, i test diagnostici di routine utilizzati non possono identificare la  $\beta$ -talassemia major nelle fasi precoci della vita. Comunque lo screening in questo periodo della vita può servire per diagnosticare varianti emoglobiniche come HbE o HbS. Nella maggior parte dei casi, la  $\beta$ -talassemia major può essere diagnosticata nei primi mesi e prima del secondo anno di vita. La  $\beta$ -talassemia intermedia, che spesso presenta una condizione clinica più lieve rispetto alla  $\beta$ -talassemia major può rimanere non diagnosticata per un lungo periodo della vita.

Metodiche di laboratorio utilizzate comunemente per diagnosticare la talassemia major:

- (i) **Misurazione degli indici eritrocitari.** Uno strumento elettronico – il conta globuli – misura la dimensione e il volume dei globuli rossi e la quantità di emoglobina in essi contenuta. Quando il volume del globulo rosso e la concentrazione di emoglobina all'interno di essi sono ridotti in maniera significativa con livelli di emoglobina compresi fra 2-6 g/dl potrebbe trattarsi di talassemia major. Sono riportati di seguito alcuni valori degli indici ematologici riscontrati più comunemente nei soggetti affetti da talassemia:

Emoglobina (Hb) g/dl 6,8 (3,9-9,3)

Contenuto emoglobinico medio (MCH) pg 20,9 (15-26)

Volume corpuscolare medio (MCV) FL 65,8 (57-75)

Concentrazione corpuscolare media dell'emoglobina (MCHC) g/dl 30,9 (26-34)

- (ii) **Striscio ematico e morfologia eritrocitaria.** Quando i globuli rossi vengono osservati al microscopio, appaiono più pallidi (ipocromici) e più piccoli (microcitici) rispetto alla norma, e la maggior parte hanno dimensioni e forme alterate – anisocitosi e poichilocitosi più marcate rispetto a quelle osservate nel portatore.
- (iii) **Analisi dell'emoglobina attraverso l'elettroforesi.** Si tratta di un processo che separa le diverse proteine che

formano la molecola dell'emoglobina cioè – HbA, HbA2, e HbF. Nella talassemia i livelli di emoglobina fetale sono più elevati rispetto alla norma e possono variare tra 20% e 90%. L' HbA2, che normalmente è intorno al 3% della normale emoglobina adulta, può essere assente, ridotta, normale o lievemente aumentata.

(iv) **Metodiche di biologia molecolare.** Si tratta di indagini sofisticate per confermare o ottenere informazioni più specifiche per la diagnosi. Le metodiche di studio del DNA utilizzate per identificare le mutazioni (i cambiamenti genetici) possono anche fornire informazioni sulla gravità clinica della malattia in aggiunta alla conferma diagnostica.

Sebbene la diagnosi di  $\beta$ -talassemia major richieda, di solito, esami di laboratorio semplici, in determinate condizioni può essere difficile, soprattutto nei paesi in via di sviluppo dove la prevalenza di malattie come la malaria possono rendere dubbia la diagnosi.

La malaria infatti può causare anemia e splenomegalia e, sebbene i risultati degli esami di laboratorio siano abbastanza differenti, può essere necessario trattare il paziente con i farmaci antimalarici prima di porre la diagnosi di talassemia. Altre condizioni patologiche possono causare anemia, splenomegalia o aumento dei livelli di HbF e pertanto è necessaria una accurata diagnosi differenziale con ulteriore valutazione clinica e degli esami di laboratorio. È molto importante una diagnosi certa di talassemia prima di iniziare il trattamento.

### I pazienti con talassemia major possono avere figli?

Sì. Molti pazienti adulti oggi sono sposati e sono diventati genitori. Le possibilità di trasmettere i loro geni sono le seguenti:



i. Se un genitore ha la  $\beta$ -talassemia major / intermedia e l'altro ha geni  $\beta$  globinici completamente normali (HbA) i figli risulteranno tutti portatori di  $\beta$ -talassemia minor (FIG 4);

ii. Se un genitore ha la  $\beta$ -talassemia major e l'altro è un portatore di  $\beta$ -talassemia, 1 su 2 (50%) dei loro figli, sarà portatore di  $\beta$ -talassemia e 1 su 2 (50%) sarà affetto da  $\beta$ -talassemia major (FIG 5);

iii. quando entrambi i genitori sono affetti da  $\beta$ -talassemia major tutti i figli saranno affetti da  $\beta$ -talassemia major. (FIG6)

■ ■ ■ FIG4

UN PAZIENTE CON  
TALASSEMIA  
MAJOR/INTERMEDIA  
E UN PARTNER  
(CONIUGE) NON  
PORTATORE



SANO   
β-TALASSEMIA 

LE POSSIBILITÀ SONO



UN PAZIENTE CON  
TALASSEMIA MAJOR/  
INTERMEDIA E UN  
PARTNER (CONIUGE)  
PORTATORE



SANO   
β-TALASSEMIA 

LE POSSIBILITÀ SONO



■ ■ ■ FIG6

ENTRAMBI I PARTNER (CONIUGI) SONO MALATI DI  $\beta$ -TALASSEMIA

$\beta$ -TALASSEMIA ■



LE POSSIBILITÀ SONO

100% MALATI DI  $\beta$ -TALASSEMIA MAJOR / INTERMEDIA



## 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 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.



*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*

In accordo con le indagini epidemiologiche, circa il 7% della popolazione mondiale è affetto da una alterazione del gene dell'emoglobina, con figli 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.**

# PUBBLICAZIONI DELLA FEDERAZIONE INTERNAZIONALE TALASSEMIA

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. 11**

**ISBN: 978-9963-623-49-5**