

## Le anemie

### EMOGLOBINOPATIE

Le emoglobinopatie sono situazioni di emoglobine difettose dovute alla scarsa produzione di proteine da parte dei geni o alla totale inoperosità di questi ultimi. Esistono diversi tipi di emoglobine, che andremo ora a conoscere:

- Emoglobina A - E' il nome della normale emoglobina in persone sane
- Emoglobina S - Prodotta da geni che sono stati colpiti da una mutazione definiti "falciformi", è di fatto una mutazione della precedente emoglobina
- Emoglobina C - Altra forma di anomalia dell'emoglobina A, è piuttosto diffusa nelle popolazioni di discendenza Africana
- Emoglobina E - Questa varietà di emoglobina comune in popolazioni di discendenza Asiatica crea rari e leggeri problemi. Un'eccezione importante è il caso in cui si sia ereditato l'emoglobina in questione e la talassemia BETA
- Emoglobina F - Questa è l'emoglobina prodotta dal feto prima della nascita e proviene da un gene completamente diverso da quelli che la producono dopo la nascita. I geni dell'emoglobina F sono comunque in stretta relazione con quelli dell'emoglobina A poiché dopo la nascita i geni F spariscono completamente, anche se può succedere che alcune persone continuino a produrre piccole quantità di emoglobina F per il loro fabbisogno organico.

Esistono 2 tipi di emoglobinopatie:

1. variazioni della sequenza amminoacidica della globina → ANEMIA FALCIFORME
2. squilibrio nella produzione delle globine → TALASSEMIE

### ANEMIA FALCIFORME

EREDITATA COME CARATTERE AUTOSOMICO RECESSIVO, con **sostituzione di un singolo amminoacido nella catena polipeptidica della globina B.**

Dopo aver rilasciato l'O<sub>2</sub> nei vari tessuti, l'Hb con le sub unità B mutate diventa insolubile, pertanto le molecole formano strutture tubulari all'interno della cellula, queste strutture finiscono con lisare la membrana dei grossi che vengono rimossi dal circolo. Le cellule a falce inoltre occludono i vasi **causando dolore e danno tissutale**

#### **SINTOMATOLOGIA:**

debolezza, dolori addominale, IRN e cardiaca, polmonite, paralisi, fibrosi milza, deficit mentali

La forma più comune è lo stato omozigote per l'emoglobina S (originata dalla sostituzione dell'acido glutammico in valina nella posizione 6 della molecola emoglobinica). Più raramente l'anemia falciforme è dovuta a una doppia eterozigosi per l'emoglobina S e per la beta talassemia

o per l'emoglobina C. La formazione di fibre intracellulari, originate dalla polimerizzazione dell'emoglobina S, provoca la deformazione a falce tipica del globulo rosso.

## **TALASSEMIE**

Il fenotipo deriva da un'alterazione del rapporto reciproco tra globine alfa e beta. In genere Hb contiene 2 molecole di ogni tipo di globina. Le molecole che ne risultano alterate non legano l'ossigeno determinando danni gravi.

Ci sono 2 tipi di talassemia:

1. **Talassemia alfa**, in cui la sintesi della globina alfa è ridotta o assente
2. **Talassemia beta**: che riguarda la sintesi della catena beta

Entrambe ereditate con carattere autosomico recessivo, ma danno effetti fenotipici in eterozigosi

**Talassemia alfa**: sono possibili 6 diversi genotipi, 5 dei quali hanno una sintomatologia che può essere anche letale

Le alfa talassemie sono un gruppo di disturbi ereditari della sintesi dell'emoglobina dovuti alla produzione difettosa ( $\alpha^+$ ) o assente ( $\alpha^0$ ) delle catene alfa della molecola dell'emoglobina. Ne consegue un eccesso di catene beta nell'adulto e di catene gamma nel neonato, che portano alla formazione di emoglobine patologiche:

- emoglobina H (beta 4)
- ed emoglobina di Bart (gamma 4),

Entrambe inefficienti nel trasporto dell'ossigeno. I tetrameri beta 4, precipitando, formano i caratteristici corpi inclusi, visibili all'esame dello striscio periferico, importanti per la diagnosi. Queste alterazioni determinano un'eritropoiesi inefficace, ma soprattutto una riduzione dell'emivita del globulo rosso accompagnata da una marcata emolisi splenica.

**Talassemia beta**: ci sono diverse forme che raramente includono la delezione del gene, in alcuni casi la mutazione abbassa l'efficienza di processamento del pre-mRNA della beta globina in messaggero maturo. Nel caso della talassemia  $\beta^0$  una mutazione alla giunzione tra introne ed esone interferisce con il normale processo di splicing del messaggero, determinando la formazione di poche molecole di mRNA funzionali e quindi di poca globina beta. Ciò fa sì che le molecole di H abbiano 3 o 4 globine alfa.

Si distinguono forme  $\beta^0$ , dove la sintesi è del tutto assente, e forme  $\beta^+$ , in cui la sintesi è ridotta. Per la mancanza delle catene beta, le catene alfa non combinate precipitano e danneggiano la membrana del globulo rosso. Ne deriva la distruzione precoce dei precursori eritroidi nel midollo (eritropoiesi inefficace) e, in misura minore, nella milza (emolisi).

### **Terapia:**

- agire sull'espressione genica con farmaci come:
  - **l'idrossiurea** che determina l'espressione di emoglobina fetale che riduce la quantità di emoglobina mutata nell'anemia falciforme

- allo stesso modo anche il **sodio butirrato** che è meno tossico dell'idrossiurea utilizzato come antitumorale ancora in sperimentazione

## Emofilia A

L'emofilia A (emofilia classica) è un difetto della coagulazione del sangue, trasmesso come carattere legato al cromosoma X e dovuto alla deficienza del fattore VII, un cofattore nell'attivazione del fattore X. L'emofilia A è causata da una mutazione del gene che codifica per il fattore VIII, localizzato sul braccio lungo del cromosoma X. Le basi molecolari sono eterogenee. Una particolare inversione del DNA è responsabile di circa il 30-35 per cento dei casi. Gli altri sono dovuti più spesso a mutazioni puntiformi e raramente a delezioni (5 per cento circa)

Clinica:

- emorragie (emartri) a livello delle articolazioni (ginocchio, gomito e caviglia), dei muscoli
- (ematomi)
- Le emorragie gravi e acute possono mettere a rischio la vita dell'emofilico provocando uno shock acuto ipovolemico (diminuzione del volume del sangue); gravi anche le conseguenze di emorragie interne, specie intra-craniche, che possono insorgere spontaneamente o dopo minimi traumi e che a volte sono fatali: a tutt'oggi la causa di morte più frequente tra gli emofilici è l'emorragia cerebrale.

## **Morbo di Huntington**

Il **morbo di Huntington** è una malattia degenerativa del sistema extrapiramidale che rientra nel capitolo delle sindromi ipercinetiche. Tale patologia si presenta con caratteristiche quali ereditarietà, còrea (dal greco, danza), demenza e morte del paziente 15-20 anni dopo l'insorgenza dei primi sintomi. L'età d'esordio si colloca attorno ai 40-50 anni.

### **Patogenesi**

- La distruzione di una parte specifica del sistema extrapiramidale (soprattutto il nucleo caudato) significa anche la distruzione di neuroni GABA-ergici i quali sono neuroni inibitori causando così movimenti ipercinetici.
- Dal punto di vista genetico è stato individuato il gene (sul braccio corto di cromosoma 4 in posizione 16.3) per la proteina denominata "**huntingtina**" (**Htt**) la cui funzione è stata recentemente identificata. Essa fungerebbe da acceleratore del complesso della Dineina, e la sua mutazione va a limitare se non annullare questo effetto propulsivo, sebbene non sia stato possibile comprendere a fondo come l'elevato numero di Glutammine incida su questa deficienza.

Ciò che invece sembra certo è il composto proteico maggiormente incisivo sulla neurodegenerazione, ossia il BDNF (Brain Derived Neuronic Factor) che è un composto che mantiene in vita i neuroni evitandone l'apoptosi. Il suo trasferimento dalla corteccia alla zona dello striatum per esempio, non può che avvenire tramite il trasporto assonico, perciò se intercorre una mutazione dell'Htt, tale fattore non arriva a destinazione e causa in breve tempo sia accumulo di materiale proteico che conseguente morte cellulare.

- Tutti i pazienti affetti dal morbo di Huntington presentano una mutazione del gene per l'Htt, situato come detto sul braccio corto del cromosoma 4. Il gene normale presenta una sequenza trinucleotidica ripetitiva CAG ripetuta da 11 a 34 volte.
- La malattia è caratterizzata dalla formazione di inclusioni intranucleari ed aggregazione proteica, l'impatto degli aggregati sulla patologia non è ancora stato chiarificato.
- Esiste la possibilità di un'insorgenza precoce (attorno ai 20 anni), nel qual caso si parla di **Morbo di Huntington giovanile**.

### **Quadro clinico**

- alterazioni della personalità
- irrequietezza, stati depressivi
- In seguito, si verifica una progressiva compromissione dei sistemi motori con movimenti involontari rapidi della muscolatura facciale, degli arti, dapprima brevi e distali, poi sempre più duraturi e diffusi tanto da dare luogo ad una strana "danza".
- L'andatura si fa barcollante, torsioni del tronco.
- Anche la fonazione è modificata con voce monotona o a volte parola esplosiva.
- Precocemente è compromessa anche la motilità oculare con rallentamento delle saccadi e proseguono di pari grado con apatia, irritabilità, turbe della memoria, idee deliranti a carattere persecutorio sino a stati demenziali conclamati.

- La durata media di malattia è 15-25 anni, e il decesso avviene per cause intercorrenti (soprattutto complicanze polmonari).

### **Diagnosi**

È prima di tutto clinica e si avvale della ricerca dell'espansione delle triplette. Le neuroimmagini possono mostrare atrofia corticale e dello striato con la dilatazione ventricolare.

### **Terapia**

Esistono solo farmaci sintomatici :

- tetrabenazina,
- Per le discinesie si usano antagonisti della dopamina (es. aloperidolo), nelle forme giovanili dominate da rigidità può essere utile la terapia con farmaci antiparkinsoniani.

## **Miopatia tipo Bethlem**

- La miopatia di Bethlem, o miopatia benigna autosomica dominante, è una forma di distrofia muscolare a progressione
- Le caratteristiche cliniche non si differenziano molto da quelle osservate nelle altre forme di distrofia muscolare progressiva, fatta eccezione per le contratture delle dita, che sono caratteristiche e importanti per la diagnosi differenziale.
- La malattia è causata da mutazioni in una delle tre subunità del collagene di tipo VI. Le indagini molecolari sono comunque complicate dalle dimensioni e dal tipo di espressione di questi geni.
- Il trattamento è al momento strettamente sintomatologico.

### **Segni clinici**

- Molto frequente
  - Rigidità articolare
  - Camptodattilia delle dita
  - Miopatia
  - E.M.G. anomalo
  - Muscolo istologicamente anomalo
  - Magrezza (diverso da lipodistrofia)
  - Eredità autosomica dominante