

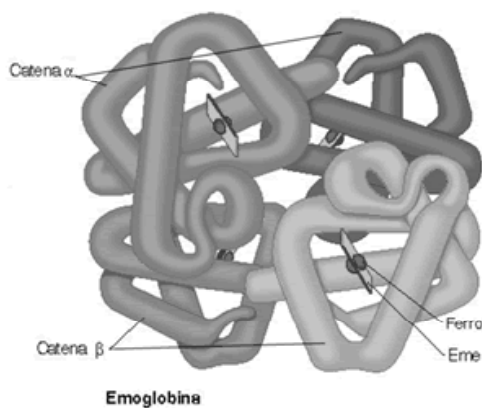
**Dott.ssa Floriana Morgillo  
Oncologia Medica  
Il Policlinico Edificio 3  
0815666725**

**Talassemie  
ed  
Emoglobinopatie**

## ANEMIE: Classificazione

<b>I GRUPPO</b>	<b>Ridotta eritroblastogenesi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eritroblastopenia congenita</li> <li>▪ Eritroblastopenia acquisita</li> <li>▪ Anemia da insufficienza renale</li> </ul>
<b>II GRUPPO</b>	<b>Ridotta eritrogenesi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carenza vitamina B12 o di folati (anemie megaloblastiche)</li> <li>▪ Anemie diseritropoietiche congenite</li> <li>▪ Anemia saturnina</li> </ul>
<b>III GRUPPO</b>	<b>Ridotta sintesi di emoglobina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Talassemie</li> <li>▪ Carena di ferro</li> <li>▪ Anemia associata a flogosi</li> <li>▪ Carenza di vitamina B6</li> <li>▪ Carenza proteica grave</li> </ul>
<b>IV GRUPPO</b>	<b>Ridotta sopravvivenza eritrocitaria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alterazioni dell'eritrocita (strutturali, metaboliche)</li> <li>▪ Emolisi immune</li> <li>▪ Emolisi meccanica</li> </ul>

## EMOGLOBINA: Struttura



### Embrione

- $\zeta_2\varepsilon_2$ : Hb Gower 1
- $\zeta_2\nu_2$ : Hb Portland
- $\alpha_2\varepsilon_2$ : Hb Gower 2

### Feto

- $\alpha_2\gamma_2$ : Hb fetale

### Adulto

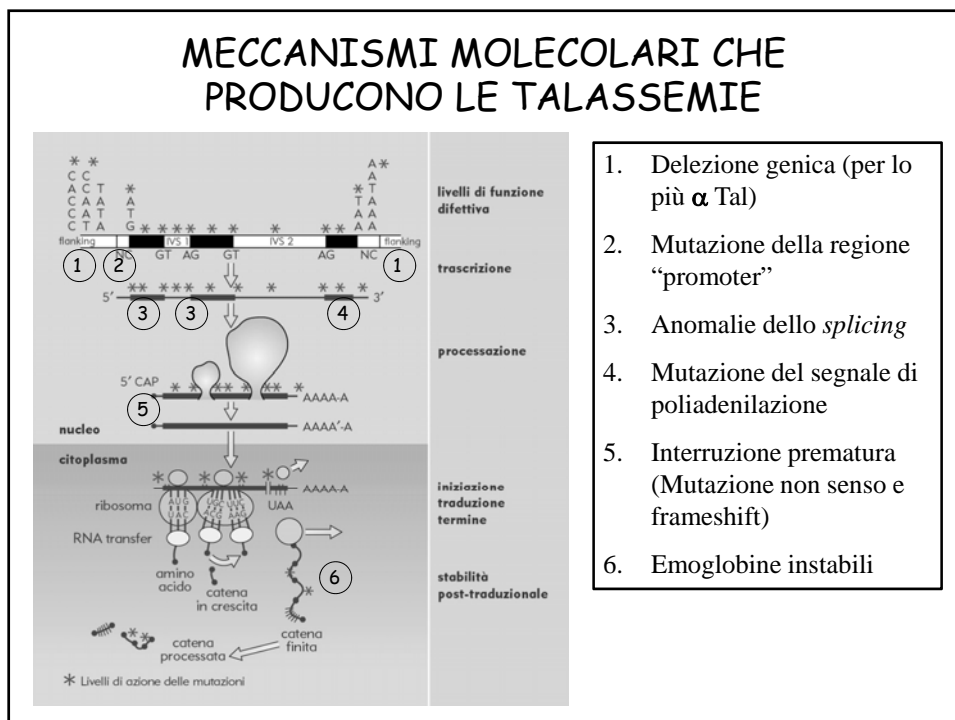
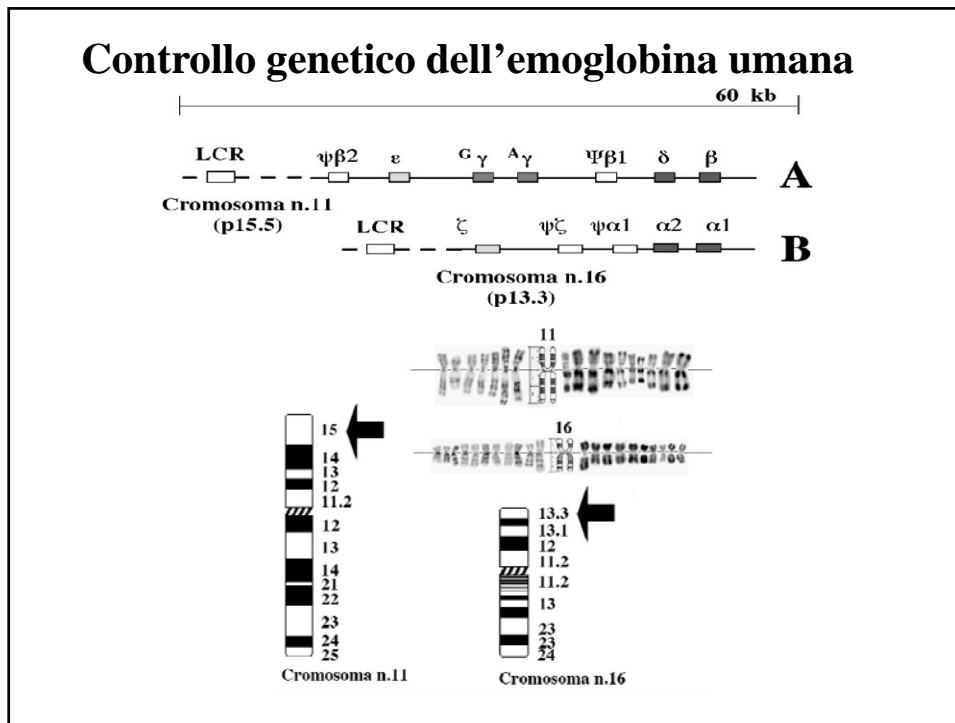
- $\alpha_2\delta_2$ : Hb A2
- $\alpha_2\beta_2$ : Hb A

Per **emoglobinopatie** si intendono quelle condizioni morbose, caratterizzate da un'alterazione strutturale ereditaria di una delle catene globiniche: le anomalie cliniche associate derivano dalle proprietà fisiche dell'emoglobina anormale (difetto qualitativo).

Per **talassemie** si intendono quelle condizioni morbose, caratterizzate da difetti ereditari della sintesi (ridotta o assente) di una o più catene globiniche in genere normali (difetto quantitativo)

Considerate nel loro insieme, esse costituiscono le malattie monogeniche più comuni nella razza umana.

Esse sono diffuse soprattutto tra le popolazioni mediterranee, del medio-oriente, del continente indiano, Indonesia, isole del Pacifico, Thailandia, Cina meridionale e Africa centrale, ma sono anche comuni in quei paesi, dove più forte è stata l'immigrazione da queste aree geografiche.



## Emoglobina S e Anemia Falciforme

È l'emoglobina strutturalmente anomala più diffusa nel mondo.

Essa è caratterizzata dalla sostituzione dell'acido glutamico con la valina nella posizione 6 della catena globinica  $\beta$ , a sua volta conseguente ad una mutazione puntiforme del gene corrispondente (GAG  $\rightarrow$  GTG).

Sickle: Falce

## Fisiopatologia

In condizioni di basse tensioni di ossigeno l'emoglobina S tende a polimerizzare, diventa scarsamente solubile e precipita.

In conseguenza di ciò, la struttura del globulo rosso viene completamente alterata; l'eritrocita diventa distorto e rigido, ha una ridotta vita media intravascolare, e tende ad occludere i piccoli vasi.

Questo processo, definito "*falcemizzazione*", è alla base della sintomatologia clinica di questi disordini e trova il suo corrispettivo morfologico nei globuli rossi *a falce* dei comuni preparati per microscopia ottica.

## *Anemia a cellule falciformi*

### Omozigosi

Questa affezione è il risultato di una condizione di omozigosi per il gene  $\beta$  mutato: il paziente cioè eredita un gene S da ciascun genitore.

I neonati sono normali alla nascita: le manifestazioni cliniche ed ematologiche incominciano a rendersi evidenti verso i 3-4 mesi di vita.

Questi pazienti presentano:

- anemia normocromica e normocitica
- segni di emolisi:
  1. iperbilirubinemia, soprattutto indiretta
  2. assenza di aptoglobina
  3. reticolocitosi

L'elettroforesi dell'emoglobina mostra un'unica banda anomala, rappresentata dall'emoglobina S, assenza di emoglobina A normale, e una percentuale variabile di HbF.

Il quadro clinico è dominato dal ripetersi di “crisi”:

1. Crisi vaso-occlusive (dolorose): sono le più frequenti e caratteristiche. Sono dovute all'occlusione dei piccoli vasi sanguigni, con conseguente ipossia, morte del tessuto affetto e dolore parossistico. Interessano per lo più le ossa, il torace e l'addome. Favoriti da esposizione a freddo e disidratazione
2. Crisi aplastiche: come in altre malattie emolitiche croniche, l'infezione da Parvovirus B19 determina anemizzazione severa e reticolocitopenia

3. Crisi di sequestrazione: sono caratterizzate da un improvviso, massivo ingorgo degli eritrociti nella milza (più raramente nel fegato), con conseguente shock ipovolemico e insufficienza cardiovascolare

4. Crisi emolitiche: come in altre anemie emolitiche croniche, possono verificarsi crisi, per lo più dovute a infezioni, caratterizzate da accentuazioni dell'emolisi e conseguente anemia più severa.

## **Terapia**

- Il trapianto con cellule staminali da fratello compatibile è l'unico trattamento capace di curare in maniera definitiva l'anemia a cellule falciformi
- l'idrossiurea, farmaco antineoplastico, ad azione mielosoppressiva, si è dimostrata efficace, aumentando i livelli di emoglobina fetale, a ridurre l'incidenza di crisi dolorose, senza effetti collaterali gravi.

## ***Portatori di emoglobina S***

### Eterozigosi

Sono soggetti clinicamente sani. Non presentano anomalie dell'esame emocromocitometrico e dello striscio periferico.

La diagnosi si basa sulla dimostrazione della presenza di emoglobina S (circa 40%), all'elettroforesi dell'emoglobina.

## Commenti

- il fenotipo ematologico delle  $\alpha$ -talassemie si manifesta già alla nascita
  
- il fenotipo ematologico delle  $\beta$ -talassemie e delle emoglobinopatie  $\beta$  (ad es. HbS, HbC etc.), si rende evidente solo dopo i primi mesi di vita.

## $\beta$ -Talassemie

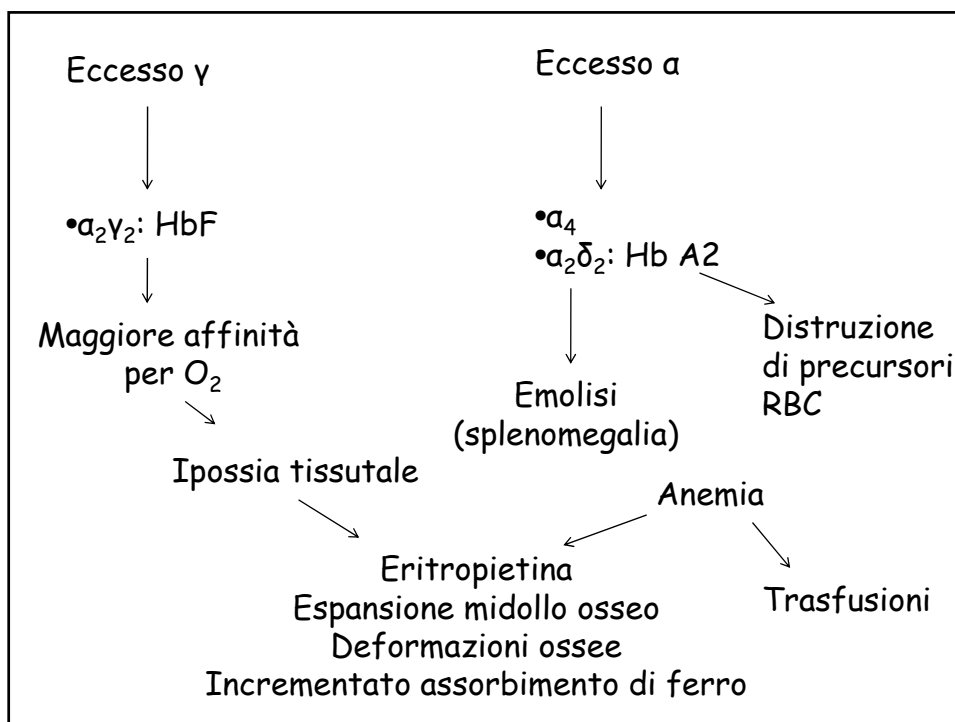
Vengono distinte in due gruppi principali:

- $\beta^0$  = **assenza totale** di produzione di catene beta
- $\beta^+$  = **deficit parziale** di produzione di catena beta (5%-30%)

Rari sono i difetti genetici delezionali, tranne uno (619-bp) estremamente diffuso in India.

Più comuni sono le **mutazioni puntiformi** (>200 descritte in letteratura): esse possono interessare la trascrizione, il processamento o la traslazione dell'RNA messaggero.

E' importante sottolineare, che poche mutazioni rappresentano la quasi totalità di quelle identificate in una particolare area geografica.



## Clinica delle $\beta$ -talassemie

### *$\beta$ -Talassemia maior (o morbo di Cooley)*

È il quadro clinico risultante dalla condizione di omozigosi o eterozigosi composta per mutazioni  $\beta$ -talassemiche severe.

Questi pazienti stanno bene alla nascita; si presentano, in genere nei primi mesi di vita, con un quadro clinico ingravescente di pallore, ittero, epato-splenomegalia e crescita stentata. Successivamente compaiono alterazioni scheletriche (per un eritrone iperplastico).

*Il fenotipo ematologico sarà caratterizzato da:*

- anemia microcitica grave (RBC inferiori a 2 milioni/mm<sup>3</sup>)
- lieve reticolocitosi

*L'osservazione dello striscio periferico mostrerà:*

- anisopoichilocitosi severa
- ipocromia
- cellule a bersaglio
- punteggiatura basofila
- presenza costante di eritroblasti

L'elettroforesi dell'emoglobina mostra:

- **umentati livelli di HbF: MARKER COOLEY**
- **assenza o livelli molto ridotti di HbA**
- livelli di HbA2 variabili (bassi, normali o elevati).

## Diagnosi

Questo fenotipo ematologico, unitamente allo studio dei genitori (entrambi portatori di beta-talassemia) permette, abbastanza agevolmente, di formulare la diagnosi di talassemia maior.

## Terapia

La sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti con M. di Cooley è notevolmente migliorata negli ultimi decenni.

La terapia di questi pazienti si basa essenzialmente su:

- regolare regime trasfusionale
- somministrazione quotidiana per via sottocutanea di deferoxamina, per rimuovere l'eccesso di ferro. Attualmente sono disponibili chelanti somministrabili per via orale.
- prevenzione e/o trattamento delle complicanze a carico dei vari organi o apparati, soprattutto cuore, fegato, ossa e ghiandole endocrine.

## Trapianto di midollo

L'esperienza accumulata negli ultimi anni ha dimostrato che il trapianto di Cellule Staminali da fratello compatibile rappresenta l'unica opzione terapeutica, attualmente a disposizione, per una cura definitiva di questa affezione.

Buoni risultati sono stati ottenuti utilizzando anche cellule staminali da donatore compatibile non familiare.

## $\beta$ -TALASSEMIA MINOR (portatori )

Sono soggetti, in cui uno solo dei geni  $\beta$  è mutato ( $\beta^0 \beta$  o  $\beta^+ \beta$ ).  
Sono clinicamente sani, tutt'al più, lievemente pallidi

*Il fenotipo ematologico è caratterizzato da:*

- lieve eritrocitosi
- anemia: assente o di grado lieve
- microcitosi e ipocromia (MCV e MCH ridotti)
- L'esame dello striscio periferico:
  - conferma la microcitosi e l'ipocromia
  - mostra anisopoichilocitosi e qualche cellula "a bersaglio"

## ***$\beta$ -TALASSEMIA INTERMEDIA***

**Quadro clinico:** più severo di quello dei portatori di  $\beta$ -talassemia, ma meno grave della  $\beta$ -talassemia major (Doppia eterozigosi  $\beta^+\beta^0$ ), con una necessità soltanto occasionale di emotrasfusioni.

**Hb 8-10 g/dL**

### Complicanze:

- emocromatosi, da aumentato assorbimento di ferro
- crescita stentata
- litiasi biliare
- crisi aplastiche ed emolitiche
- ipersplenismo
- ulcere agli arti inferiori

Il fenotipo ematologico ricalca quello descritto per il morbo di Cooley, anche se più attenuato.

L'estrema variabilità dei dati ematologici e laboratoristici rendono spesso indispensabili l'esecuzione in questi soggetti e nei loro familiari, di indagini complesse di biologia molecolare, per chiarire la diagnosi.

### ***Sb-Talassemia (o microdrepanocitosi di Silvestroni e Bianco)***

Questi pazienti ereditano un gene S mutato da un genitore e un gene  $\beta$  talassemico dall'altro genitore: sono quindi eterozigoti composti.

Le manifestazioni cliniche sono del tutto sovrapponibili a quelle descritte nell'anemia a cellule falciformi.

La gravità del quadro clinico è legata al tipo di mutazione  $\beta$  talassemica: più severo nelle  $\beta^0$ -talassemie, più lieve nelle  $\beta^+$ -talassemie.

Rispetto ai pazienti omozigoti SS, i soggetti affetti da microdrepanocitosi presentano:

- una splenomegalia più persistente nel tempo
- microcitosi eritrocitaria
- all'esame dello striscio periferico un numero maggiore di cellule a bersaglio e un numero inferiore di cellule falciformi
- l'elettroforesi dell'emoglobina mostra la presenza di HbS, di livelli lievemente aumentati di HbA<sub>2</sub>, di livelli variabili di HbF e solo nelle  $\beta^+$ -talassemie, di HbA.

## EMOGLOBINA E

È la variante emoglobinica più diffusa nel mondo, frequente nelle popolazioni del Sud-Est asiatico. Essa risulta dalla sostituzione dell'acido glutamico con la lisina in posizione 26 della catena  $\beta$ -globinica e presenta una mobilità elettroforetica simile a quella dell'HbA<sub>2</sub>

Gli omozigoti per l'HbE sono microcitici, minimamente anemici, e asintomatici, un fenotipo ematologico simile ai portatori classici di  $\beta$ -talassemia. I portatori di HbE, che hanno un livello di questa emoglobina intorno al 30%, presentano lo stesso fenotipo ematologico, ma ancora più attenuato.

La microcitosi è legata alla natura talassemica dell'HbE, che si comporta come una mutazione  $\beta$  + talassemica lieve. L'HbE è notevolmente instabile in "vitro", ma ciò non sembra contribuire apparentemente al fenotipo ematologico.

L'importanza di questa variante emoglobinica risiede nel fatto che lo stato eterozigote composto HbE/ $\beta$ -talassemia determina un quadro di anemia variabile, che va da una forma lieve di talassemia intermedia ad una forma severa di trasfusione-dipendenza, costituendo un problema di enorme importanza sanitaria nei paesi in cui questi disordini ematologici sono diffusi o dove l'immigrazione da queste aree è più intensa (es. California).

## **$\delta$ -Talassemie**

Non sono forme importanti da un punto di vista clinico.

Si distinguono in  $\delta^0$  o  $\delta^+$ , a seconda che il difetto genetico determina assenza o ridotta sintesi di catene delta.

Sono importanti da conoscere, perché, determinando una riduzione dei livelli di HbA<sub>2</sub>, mascherano lo stato di portatore di  $\beta$ -talassemia.

## **$\delta\beta$ -Talassemie**

Il difetto genetico consiste nella delezione del gene  $\delta$  e  $\beta$  sullo stesso cromosoma, lasciando, per lo più, intatto il gene  $\gamma$  adiacente.

Una forma particolare è caratterizzata dalla presenza di una variante emoglobinica, detta Lepore: essa è costituita da 2 catene  $\alpha$  normali e 2 catene non  $\alpha$ , costituite dai primi 50-80 residui aminoacidici della catena  $\delta$  e dagli ultimi 60-90 residui aminoacidici della catena  $\beta$ .

L'emoglobina Lepore è pertanto il prodotto di un gene  $\delta\beta$  da fusione, che è a sua volta dovuto ad un processo di "crossing-over" non omologo.

Questo gene ha una ridotta attività trascrizionale: si spiega così perché l'emoglobina Lepore rientri tra i difetti talassemici.

## $\alpha$ -Talassemie

La genetica delle  $\alpha$ -talassemie è più complicata, essendovi 4 geni  $\alpha$ , 2 ( $\alpha_2$  e  $\alpha_1$ ) per ogni cromosoma 16.

Si parla di  $\alpha^0$  talassemia quando nessuna catena  $\alpha$  viene prodotta dal cromosoma interessato, ovvero entrambi i geni  $\alpha$  sono inattivati.

Si parla di  $\alpha^+$  talassemia, quando l'attività di un singolo gene  $\alpha$  è deficitaria: esistono forme da **mutazioni delezionali, più comuni**, e non delezionali o puntiformi, **più rare**.

È importante sottolineare che il fenotipo ematologico è più severo, se il difetto genetico interessa il gene  $\alpha_2$ , e se si tratta di forme non delezionali.

## Fisiopatologia delle talassemie

Nelle  $\alpha$ -talassemie vi è un eccesso di catene non  $-\alpha$ . Si formano dei tetrameri:  $\gamma_4$  (o emoglobina Bart) e  $\beta_4$  (o emoglobina H). Essi sono solubili e non precipitano a livello midollare.

Pertanto le  $\alpha$ -talassemie, a differenza delle  $\beta$ -talassemie, non sono caratterizzate da un'eritropoiesi inefficace severa.

Questi tetrameri precipitano invece nei globuli rossi maturi, determinando così una precoce distruzione a livello splenico, ovvero una condizione di emolisi cronica.

## **Clinica delle $\alpha$ -talassemie**

### ***Portatori silenti***

#### ***Eterozigosi $\alpha^+$***

Sono soggetti, il cui fenotipo clinico ed ematologico è determinato dalla delezione e/o inattivazione di un solo gene  $\alpha$ .

Questo fenotipo è sostanzialmente sovrapponibile a quello dei soggetti normali, fatta eccezione per una lieve microcitosi e ipocromia eritrocitaria.

## **2) Portatori di $\alpha$ -talassemia**

### ***Omozigosi $\alpha^+$***

Sono soggetti clinicamente sani, il cui fenotipo clinico ed ematologico è il risultato della delezione e/o inattivazione di due geni  $\alpha$ .

E' presente una lieve anemia, con eritrocitosi, microcitosi ed ipocromia eritrocitaria, un quadro cioè sostanzialmente sovrapponibile a quello dei portatori di  $\beta$ -talassemia.

#### **Elettroforesi dell'emoglobina:**

- livelli di HbA2 normali o bassi
- livelli normali di HbF

### **3) Malattia da Emoglobina H (o HbH)**

#### ***Doppia eterozigosi $\alpha^+/\alpha^0$***

In questi pazienti il quadro clinico ed ematologico è il risultato della delezione e/o inattivazione di 3 geni  $\alpha$ .

Questi pazienti presentano un'anemia emolitica cronica, di moderata severità, con microcitosi e ipocromia spiccata, e, allo striscio, una marcata frammentazione dei globuli rossi.

All'elettroforesi è presente una banda anomala (5-30%), a migrazione veloce, denominata HbH, formata da tetrameri di catene  $\beta$  ( $\beta_4$ ); alla nascita è presente un'altra emoglobina anomala, anch'essa a migrazione veloce, l'Hb Bart, formata da tetrameri di catene  $\gamma$  ( $\gamma_4$ ).

L'incubazione del sangue periferico con blue brillante di cresile determina la presenza di caratteristici corpi inclusi nella maggioranza dei globuli rossi, dovuti alla precipitazione dell'HbH.

Il decorso e le complicanze sono quelli tipici di tutte le anemie emolitiche croniche: litiasi biliare, ulcere agli arti inferiori, crisi “aplastiche”, crisi iperemolitiche, ipersplenismo.

La terapia è solo di supporto

- trasfusioni, se necessarie
- splenectomia, solo in caso di ipersplenismo
- eliminazione di agenti ossidanti (soprattutto farmaci), che accentuano la severità dell'emolisi.

#### ***4) Idrope fetale***

##### ***Omozigosi $\alpha^0$***

È il quadro clinico più grave delle  $\alpha$ -talassemie, dovuto alla delezione e/o inattivazione di tutti e quattro i geni  $\alpha$ .

Per l'incapacità di sintetizzare catene globiniche  $\alpha$ , nel sangue sarà presente solo Hb Bart ( $\gamma_4$ ) e piccole quantità di Hb Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ).

Questi neonati nascono in genere già morti; sono idropici, per la grave insufficienza cardiaca, determinata dalla severa anemia intrauterina.