



## Scheda Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

### TALASSEMIE (ESCLUSO: TALASSEMIE MINOR) / RDG010

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017) vedi <https://malattierare.toscana.it/>)

Professionisti responsabili del PDTA

Dr Tommaso Casini AOU Meyer

Dr Francesco Massei AOU Pisana

## 1. Definizione

### INTRODUZIONE

Le sindromi talassemiche costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie a trasmissione autosomica recessiva caratterizzate da un difetto quantitativo della sintesi di una o più catene dell'emoglobina, la molecola che assicura il trasporto dell'ossigeno attraverso il sangue. Il fenotipo clinico è caratterizzato dalla ridotta produzione di emoglobina e dall'eritropoiesi inefficace dovuta all'eccesso di catene globiniche libere che precipitano all'interno degli eritroblasti.

L'emoglobina è costituita da 2 coppie di sub-unità identiche, dette catene globiniche. Queste catene sono identificate con le lettere dell'alfabeto greco e appartengono a due gruppi: il cluster alfa, comprendente  $\zeta$ -e  $\alpha$ -catene e il cluster beta, che comprende le catene  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$  and  $\delta$ . Le catene globiniche appaiono in maniera sequenziale a partire dall'ontogenesi, formando quattro principali tipi di emoglobina:

- Emoglobine embrionali:  $\zeta_2\epsilon_2$  (Hb Gower 1);  $\alpha_2\epsilon_2$  (Hb Gower 2);  $\zeta_2\gamma_2$  (Hb Portland 1);  $\zeta_2\beta_2$  (Hb Portland 2);
- Emoglobina fetale, che è il principale carrier dell'ossigeno durante la vita fetale:  $\alpha_2\gamma_2$  (HbF)
- Emoglobina adulta, che sostituisce quasi completamente la fetale rapidamente dopo la nascita:  $\alpha_2\beta_2$  (HbA)
- Una più piccola componente di emoglobina adulta:  $\alpha_2\delta_2$  (HbA<sub>2</sub>)

**Vedi appendice, fig. 1.**

Le 2 catene beta sono codificate da 2 geni posti sul cromosoma 11, e le 2 catene alfa da 4 geni posti sul cromosoma 16. Sulla base della catena ridotta o mancante si distinguono diverse forme di talassemia. Ad oggi sono state individuate più di 700 mutazioni: le più significative sono a carico delle catene  $\beta$ ,  $\alpha$  e  $\delta$ . In relazione alla catena coinvolta si definiscono le beta-talassemie, le alfa-talassemie e le delta-beta talassemie; le delta talassemie silenti e le gamma-talassemie non hanno rilevanza dopo la nascita.

La trasmissione di queste emoglobinopatie è, come già detto, autosomica recessiva: per esserne affetti, il difetto genetico deve essere presente sui 2 geni globinici, quindi i 2 genitori devono essere entrambi portatori della mutazione. Perché la malattia si manifesti, sarà necessario avere entrambi i geni mutati nel caso della beta-talassemia, ma almeno 3 geni mutati su 4 nel caso dell'alfa- talassemia.

In base al genotipo e all'espressività clinica della malattia distinguiamo:

- forma silente (portatore di talassemia eterozigote)
- forma intermedia (talassemia intermedia, forma omozigote o doppio eterozigote)
- forma di gravità severa (talassemia major, forma omozigote o doppio eterozigote)



## EPIDEMIOLOGIA

Tra le malattie causate da difetto genetico unico, le talassemie rappresentano le malattie genetiche più diffuse al mondo, con un numero di portatori stimato intorno 270 milioni e oltre 300000 nuovi nati/anno affetti da emoglobinopatia (WHO 1989, 1994, World Bank 2006, report of a joint WHO-March of Dime meeting 2006). Le beta-talassemie sono frequenti in quelle regioni del mondo a pregressa endemia malarica, come l'area del Mediterraneo, il Medio Oriente, le regioni del Sud Est Asiatico (India, Tailandia e Indonesia) e l'estremo Oriente, a causa di un effetto protettivo dello stato eterozigote verso l'infezione da Plasmodium Falciparum. In Italia le regioni più colpite sono la Sicilia, il Delta Padano e la Sardegna, che è la regione del Mediterraneo con la più alta incidenza dei portatori sani di beta-talassemia, la cui frequenza media è di circa l'11 per cento.

Tuttavia, come risultato dei movimenti migratori dell'ultimo secolo, Paesi come USA, Canada, Australia, Sud America, Regno Unito e Francia contano ormai numerosi pazienti affetti da sindrome talassemica. Più recentemente, i flussi migratori hanno raggiunto il Nord Europa e l'Europa Occidentale, quindi Paesi come la Germania, il Belgio, i Paesi Bassi e, più recentemente la Scandinavia, rendendo necessari anche in questi Paesi precedentemente a bassa prevalenza di sindromi talassemiche, programmi di screening e counseling, oltre che di trattamento di queste emoglobinopatie.

Anche nel nostro Paese, e in particolare nella nostra Regione, l'andamento dei flussi migratori, responsabile dell'incremento di nuovi casi, induce a incrementare l'opera di prevenzione e gestione di tali patologie.

Nel registro Toscano Malattie Rare risultano circa 400 pazienti con diagnosi talassemia e oltre 100 con diagnosi drepanocitosi.

## ALFA E BETA TALASSEMIE

**Le alfa-talassemie** sono più frequenti nel Sud-Est asiatico, e, più raramente, sono osservate anche in Africa. Le forme sintomatiche di alfa-talassemia sono abbastanza rare in Italia e di solito riguardano soggetti di origine asiatica o di altri paesi del bacino del Mediterraneo. La delezione o l'inattivazione di un solo gene (alfa-talassemia silenziosa) o di 2 geni (alfa-talassemia minor), non si accompagna, di regola, ad anemia né ad alcuna altra manifestazione clinica e/o ematochimica (in particolare nessuna anomalia all'elettroforesi dell'emoglobina), ad eccezione di una microcitosi nel caso della delezione di 2 geni su 4. Per diagnosticare lo stato di portatore di alfa-talassemia (forma minor), è quindi necessaria una analisi genetica (ricerca della mutazione su prelievo di sangue periferico).

L'emoglobinopatia H è invece correlata alla delezione o inattivazione di 3 geni alfa su 4 ed è caratterizzata da un'anemia emolitica cronica, microcitica, ipocromica e rigenerativa. L'anemia è moderata nella maggior parte dei casi, permettendo di solito ai soggetti affetti una discreta qualità di vita. I fabbisogni trasfusionali sono assenti o occasionali (per es in caso di episodi infettivi). A causa dell'emolisi cronica, i pazienti affetti possono sviluppare nel tempo litiasi biliare e ipersplenismo. Raramente in età adulta può verificarsi un sovraccarico di ferro da iperassorbimento. L'elettroforesi dell'emoglobina rivela la presenza di Hb H (costituita da 4 catene beta) e la diagnosi è poi confermata dall'analisi genetica.

L'assenza completa dei 4 geni alfa si traduce in un quadro di anasarca feto-placentare che conduce di solito alla morte in utero o subito dopo la nascita (idrope fetale da emoglobina di Bart). L'emocromo ritrova un'anemia severa (Hb 3-8 g/dl con MCV<80 fl), eritroblastosi severa con importante anisopoichilocitosi, ipocromia, emazie a bersaglio. L'elettroforesi dell'emoglobina sul feto o alla nascita ritrova assenza di HbA e HbF e presenza di emoglobina di Bart (tetramero  $\gamma_4$ ) intorno all'80% e emoglobina H ( $\beta_4$ ) in piccola percentuale.

**Le beta-talassemie** sono più frequenti nel bacino del Mediterraneo, nel Medio Oriente, in Asia Centrale, in India, nel Sud della Cina, nell'Africa del Nord e nel Sud America. In presenza del gene mutato in entrambi i genitori, la possibilità di avere un figlio affetto da beta-talassemia è, ad ogni gravidanza, di 1 su 4, cioè del 25%. Si conoscono attualmente più di 700 anomalie genetiche differenti su gene beta: la maggior parte corrispondono a mutazioni puntiformi. A seconda della localizzazione della mutazione sul gene



(gene attivatore, promotore o silenziatore) si osserva o una assenza totale di espressione (assenza di  $\beta$  globina sintetizzata =  $\beta^0$ ) oppure una diminuzione più o meno importante di espressione (=una diminuzione più o meno importante di sintesi di  $\beta$  globina=  $\beta^+$ ).

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

La patogenesi della beta-talassemia è duplice: in primo luogo, la diminuzione della sintesi delle catene beta è responsabile della diminuzione della sintesi di emoglobina e dell'aumento dell'HbF e dell'HbA2; in secondo luogo, l'eccesso di catene alfa conduce alla formazione di inclusioni intracellulari che precipitano insieme agli emi e danneggiano la membrana cellulare. Ne deriva una tossicità ferro-mediata con apoptosi dei precursori eritroidi, riduzione dei processi di differenziazione midollare e riduzione degli eritrociti circolanti. Tale fenomeno di *eritropoiesi inefficace* conduce ad un quadro di anemia severa e iperplasia eritroide con espansione del midollo osseo ed ematopoiesi extramidollare (da cui deriva poi l'epatosplenomegalia). L'espansione midollare è poi responsabile delle deformità ossee tipiche dei soggetti talassemici (bozze frontali prominenti e protrusione mascellare). Inoltre, l'inibizione dell'epidina indotta dall'espansione midollare causa un iperassorbimento di ferro, contribuendo al sovraccarico di ferro e quindi al rischio di danno d'organo collegato a questo, soprattutto nei pazienti trasfusione-dipendenti non adeguatamente trasfusi e mal chelati; nei pazienti affetti da talassemia intermedia o non trasfusione dipendenti (NTDT) tale accumulo marziale da iperassorbimento è spesso particolarmente attivato.

Il quadro clinico è quindi caratterizzato dalla presenza di un'anemia emolitica cronica più o meno grave a seconda della mutazione responsabile. Si distinguono in particolare 3 fenotipi clinici:

- $\beta$  -talassemia minor (forma eterozigote): la mutazione coinvolge un solo gene della  $\beta$  globina. La sintesi dell'emoglobina è pertanto sufficiente a garantire i fabbisogni dell'organismo e non si instaura iperplasia eritroide. Inoltre, il deficit di emoglobina è compensato dall'aumento delle altre forme di emoglobina, comunemente l'HbA2. Il soggetto è quindi un portatore sano del tutto asintomatico. L'emocromo mostra una microcitosi e l'elettroforesi dell'emoglobina ritrova una percentuale di HbA2 > 3.5%. In caso di carenza marziale associata, ci sarà una diminuzione di sintesi di tutte le catene e il profilo elettroforetico può ridivenire transitoriamente normale. Importante quindi ripetere l'elettroforesi dell'emoglobina dopo terapia marziale e ripristino dei depositi di ferro. **La  $\beta$  -talassemia minor è pertanto esclusa dal campo di applicazione di questo PDTA in quanto non si tratta di una malattia ma solo di un trait.** È comunque importante, vista la microcitosi e l'ipocromia associate, differenziarla dalle forme di anemia da carenza marziale in modo da evitare di prescrivere un trattamento inappropriato.

Da non dimenticare in ogni caso che la mutazione della catena beta, anche se in eterozigosi, può coesistere con mutazioni in eterozigosi di altre forme di emoglobina (S, C, E, Lepore) e causare pertanto fenotipi clinici di anemia emolitica associata a quadri differenti a seconda dell'emoglobina anomala associata al trait beta. La **delta-beta talassemia** è dovuta alla presenza di una delezione sui 2 geni delta e beta. Il quadro clinico è simile a quello della beta talassemia, ad eccezione dell'assenza di aumento di HbA2, in quanto le catene delta sono anch'esse deficitarie.

- $\beta$  -talassemia intermedia (mutazioni minori e/o silenziose allo stato omozigote o doppio eterozigote): fabbisogno trasfusionale assente o occasionale. L'anemia è meno marcata e di solito la diagnosi si fa più tardivamente rispetto alle forme Major, verso i 2-4 anni, e non c'è trasfusione- dipendenza. L'emoglobina è variabile ma si attesta intorno a 7-9 g/dl, associata a microcitosi (MCV 60-70 fl) e ipocromia (MCHC 29-31 g/dl);



- $\beta$ -talassemia Major o morbo di Cooley: nella maggior parte dei casi  $\beta^0$  omozigote con assenza totale di sintesi delle catene  $\beta$  o più raramente  $\beta^+$  omozigote con sintesi molto ridotta delle catene  $\beta$ . Trasfusione-dipendente. La diagnosi viene posta di solito entro il primo anno di vita del bambino. È caratterizzata, alla diagnosi, dalla presenza di anemia severa (Hb 4-7 mg/dl), microcitica (MCV 60- 70) e ipocromica (MCHC 28-30 g/dl).

## COMPLICANZE

Le complicanze che si manifestano nel corso degli anni per le forme clinicamente rilevanti (talassemia major e talassemia intermedia) sono in parte riferibili ai meccanismi fisiopatologici della malattia stessa ed in gran parte secondari al sovraccarico di ferro causato dalla terapia trasfusionale cronica, responsabile di severi danni d'organo a carico di numerose strutture dell'organismo, in particolare cuore, fegato ed organi endocrini.

La cardiopatia da sovraccarico di ferro domina ancora la prognosi quoad vitam dei pazienti affetti da talassemia, essendo responsabile di circa due terzi dei decessi (insufficienza cardiaca congestizia, turbe del ritmo, morte improvvisa). Molto spesso si manifesta clinicamente solo quando la funzione ventricolare è già severamente compromessa o quando compaiono aritmie sintomatiche.

L'impatto della terapia chelante sulla sopravvivenza e la prevenzione della cardiopatia è stato ben documentato negli studi condotti su ampie coorti di pazienti talassemici e attualmente, con una chelazione precoce e regolare, il rischio di cardiopatia è eccezionale prima dei 15 anni di età. I fattori di rischio più rilevanti per lo sviluppo di cardiopatia sono l'inizio tardivo della terapia chelante, la cattiva osservanza del trattamento, valori di ferritinemia regolarmente superiori a 2500  $\mu\text{g/l}$ , una concentrazione di ferro intraepatico superiore a 15 mg/g di fegato secco (misurato con tecnica SQUID, *superconducting quantum interference device*) e la presenza di un sovraccarico di ferro miocardico importante alla RM T2\*.

Il danno epatico nel paziente talassemico è riconducibile al sovraccarico di ferro e alle infezioni da virus epatotropi (HCV ed HBV). Il sovraccarico in ferro a livello epatico si manifesta principalmente sotto forma di fibrosi prima e cirrosi poi, con una frequenza di circa il 10%. Tale percentuale è naturalmente in diminuzione vista l'attuale rarità di contaminazione delle unità di GRC da HBV e soprattutto HCV, e visto anche il miglioramento della terapia chelante.

Le più comuni complicanze endocrinologiche osservate nei pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendente sono principalmente secondari al sovraccarico di ferro direttamente sul parenchima ghiandolare o sull'asse ipotalamo-ipofisario. La chelazione precoce e regolare permette di ridurre la frequenza e di ritardarne l'apparizione.

Le più comuni complicanze endocrine riscontrate sono l'ipogonadismo ipogonadotropo, il ritardo di crescita e di sviluppo, il diabete mellito e, meno frequentemente, l'ipotiroidismo, l'ipoparatiroidismo, l'osteoporosi e l'iposurrenalismo.

## STORIA NATURALE DELLA MALATTIA

Negli ultimi decenni, grazie al miglioramento dei regimi trasfusionali e di ferrochelazione, l'aspettativa di vita e la qualità di vita dei pazienti talassemici è progressivamente migliorata (Borgna-Pignatti, 2004). Per i pazienti nati dopo gli anni '80 l'aspettativa di vita si discosta di poco dalla curva di sopravvivenza attesa nella popolazione normale.

## 2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.*

I soggetti meritevoli di un approfondimento diagnostico allo scopo di sottoporli successivamente alle procedure diagnostico-terapeutiche sono:

- soggetti in età pediatrica o adulta affetti da anemia micro/normocitica di causa non nota;



- coppie in età fertile, nelle quali uno o entrambi i componenti della coppia presentino microcitosi o siano portatori accertati di sindromi talassemiche;
- coppie a rischio (microcitosi, familiarità per emoglobinopatia) con una gravidanza già in corso;
- familiari di portatori noti o di pazienti affetti da sindromi talassemiche.

Le origini del soggetto possono in ogni caso essere un indicatore per l'approfondimento diagnostico (Sicilia, Sardegna, tutte le regioni costiere del sud, il Delta del Po).

**Tutti questi soggetti, compresi quelli sottoposti a screening per individuare lo stato di portatore sano, possono usufruire ai fini diagnostici del codice di esenzione R99.**

### 3. Criteri diagnostici

*Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

#### PREMESSA/INTRODUZIONE

I soggetti eterozigoti portatori di trait talassemico sono clinicamente asintomatici e non presentano elementi clinici utili per la diagnosi. La diagnosi di portatori sani rimane utile per l'identificazione delle coppie a rischio; i soggetti portatori devono essere adeguatamente informati circa le possibilità di screening del partner, di consiglio genetico e di diagnosi prenatale visto il rischio di dare luce a figli affetti da grave emoglobinopatia se il partner fosse anch'esso portatore di un difetto delle catene globiniche.

Il portatore sano può usufruire ai fini diagnostici del codice di esenzione R99.

*Le forme clinicamente rilevanti sono la talassemia major e la talassemia intermedia.*

#### ELEMENTI CLINICI

Gli elementi clinici per la diagnosi di **talassemia major** sono:

- l'età di presentazione clinica (< 2 anni)
- il pallore marcato;
- l'astenia;
- l'arresto della crescita;
- l'epatosplenomegalia;
- l'ispessimento delle ossa craniche;
- le alterazioni dei caratteri facciali (zigomi sporgenti, naso con radice infossata, cranio rotondo ed ingrossato).

La diagnosi clinica di talassemia major deve essere fatta il più precocemente possibile (entro il primo anno di vita epoca in cui non tutti questi elementi clinici sono ancora presenti).

Per quanto riguarda la **talassemia intermedia**, gli elementi clinici che devono indirizzare verso la diagnosi sono:

- l'età di presentazione (> 2 anni);
- il pallore;
- il subittero;
- la facies;
- l'astenia;
- l'epatosplenomegalia.

Possono anche essere osservati: ulcere cutanee agli arti inferiori, riduzione in altezza del tronco per presenza di platispondilia, iposviluppo dei caratteri sessuali primari e secondari, cute bronzina.

Va comunque considerato che le forme intermedie presentano una grande eterogeneità fenotipica, per cui sia l'età di presentazione che gli elementi clinici caratteristici sono estremamente variabili.



## DATI LABORATORISTICI

### Identificazione del soggetto portatore di tratto talassemico

Il riscontro all'emocromo di microcitosi (MCV <75 fL) e/o ipocromia (MCH <25 pg), con stato del ferro normale, deve far ipotizzare la presenza di trait talassemico, in particolare se le origini del soggetto coincidono con aree ad alta frequenza di alleli talassemici. La diagnosi è poi confermata dall'esame elettroforetico dell'emoglobina che ritroverà una percentuale di HbA2 > 3.5%. In caso di carenza marziale associata, ci sarà una diminuzione di sintesi di tutte le catene e il profilo elettroforetico può ridivenire transitoriamente normale. Importante quindi ripetere l'elettroforesi dell'emoglobina dopo terapia marziale e ripristino dei depositi di ferro.

In età pediatrica, i valori di riferimento dipendono dall'età del bambino (Appendici, fig. 2).

### *Identificazione del soggetto affetto da sindrome talassemica:*

La diagnosi di sindrome talassemica viene effettuata con i seguenti esami di laboratorio:

- emocromo;
- reticolociti (di solito normali o appena aumentati con valori intorno a 100000-150000/L);
- high performance liquid chromatography (HPLC) delle frazioni emoglobiniche: l'elettroforesi dell'emoglobina ritrova HbA 0-40%, HbF 40-95%, HbA2 3.5-7%, a seconda che si tratti di una  $\beta$ -talassemia o una  $\beta$ +talassemia;
- valutazione dello striscio di sangue periferico che mostra poichilocitosi con emazie a bersaglio e eritroblastemia (presenza di eritroblasti nel sangue periferico);
- transferrina, ferritina, indici di emolisi (LDH, bilirubina totale e frazionata);
- l'analisi molecolare a conferma del genotipo sottostante.

## ELEMENTI STRUMENTALI

*Non ci sono esami strumentali specifici a supporto della diagnosi di sindrome talassemica.*

Esami diagnostici di completamento ai fini di un migliore inquadramento clinico:

- ecografia dell'addome per valutazione fegato, milza, colecisti e vie biliari;
- ecocardiogramma per valutazione funzionalità cardiaca vista l'anemia severa all'esordio.

## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

### *Soggetti portatori di tratto talassemico*

I soggetti portatori di trait talassemico (eterozigoti) non necessitano di ulteriori indagini molecolari tranne nei casi di coppie a rischio (counselling genetico).

L'analisi molecolare deve infatti essere sempre effettuata in:

- coppie in età fertile di cui uno è portatore certo e l'altro ha indici ematologici ai limiti della normalità per età e sesso con stato del ferro normale;
- coppie in età fertile in cui entrambi hanno indici ematologici ai limiti della normalità per età e sesso con stato del ferro normale;
- adulti diagnosticati per tratto talassemico in cui il fenotipo ematologico si aggrava.

*L'analisi molecolare è comunque consigliabile in:*

- soggetti in età fertile con valori ematologici ai limiti della normalità per età e sesso in cui sia stata esclusa altra causa.

### *Soggetti affetti da sindromi talassemiche clinicamente rilevanti*

L'indagine genetica deve sempre essere eseguita nei pazienti affetti da sindrome talassemica (talassemia major o intermedia).



## CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Le sindromi talassemiche sono patologie multiorgano per cui le complicanze d'organo correlate alla patologia ed al sovraccarico di ferro sono tutte da includere nel codice d'esenzione RDG010. Non sono da certificare le infezioni trasfusioni-correlate che vengono esentate con appositi codici. Non sono da certificare patologie intercorrenti non correlate alla malattia in oggetto.

### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di DIAGNOSI / DIAGNOSI GENETICA/ DIAGNOSTICA CLINICA/ DIAGNOSTICA STRUMENTALE-DI LABORATORIO

AOU Meyer – SOC Oncologia, Ematologia e TCSE - Ruolo: DIAGNOSI

AOU Careggi – UO Ematologia; SIMT - Ruolo: DIAGNOSI

AOU Pisana – UO Ematologia; UO Oncoematologia; SIMT - Ruolo: DIAGNOSI

AOU Senese – UO Ematologia; UO Pediatria; SIMT - Ruolo: DIAGNOSI

AUSL C – Ospedale Santo Stefano Prato - SOC Pediatria e Neonatologia/TIN - Ruolo: DIAGNOSI

AUSL SE - Pediatria Valdarno Arezzo - Ruolo: DIAGNOSI

### ELENCO STRUTTURE PER CERTIFICAZIONE/COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO NB: ABILITA AL RUOLO CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

AOU Meyer – SOC Oncologia, Ematologia e TCSE

AOU Careggi – UO Ematologia; SIMT

AOU Pisana – UO Ematologia; UO Oncoematologia; SIMT

AOU Senese – UO Ematologia; UO Pediatria; SIMT

AUSL C – Ospedale Santo Stefano Prato - SOC Pediatria e Neonatologia/TIN

AUSL SE - Pediatria Valdarno Arezzo

## 4. Criteri terapeutici

### TERAPIE MEDICHE

#### *PREMESSA/INTRODUZIONE*

Nelle sindromi talassemiche, in particolare nella talassemia major (**TM**) e in alcuni casi severi di talassemia intermedia (**TI**), il trattamento cardine è il regime trasfusionale cronico (per tutta la vita, in assenza di altre possibilità terapeutiche, quali il trapianto di cellule staminali emopoietiche).

Condizione indispensabile all'inizio di un regime trasfusionale cronico è una diagnosi di certezza di talassemia, che deve tenere conto del difetto molecolare, della gravità dell'anemia su più prelievi di controllo, del livello di eritropoiesi inefficace e di segni clinici come arresto della crescita e alterazioni strutturali ossee. L'inizio della terapia trasfusionale in pazienti talassemici con genotipo severo (TM) avviene di solito nei primi 2 anni di vita. I pazienti con genotipo più mild (TI) che hanno fabbisogni trasfusionali solo occasionali nelle prime 2 decadi di vita, possono poi necessitare di un regime trasfusionale cronico più tardivamente per caduta dei livelli di emoglobina o per lo sviluppo di complicanze severe.

Il rischio di alloimmunizzazione sembra essere più elevato nei pazienti che iniziano la terapia trasfusionale più tardivamente, oltre i primi 2 anni di vita (Spanos 1990, Michail-Merianou 1987).

Di solito la frequenza delle trasfusioni è ogni 2-5 settimane, allo scopo di mantenere livelli di emoglobina pre-trasfusionale di 9-10,5 g/dl.

Il regime trasfusionale cronico favorisce una normale crescita, normali attività fisiche, la soppressione dell'attività midollare (quindi limita l'espansione midollare) e minimizza il sovraccarico di ferro trasfusionale



(Cazzola 1995, Cazzola 1997).

Un più alto target di emoglobina pre-trasfusionale (11-12 g/dl) potrebbe essere necessario per i pazienti con cardiopatia, in caso di ematopoiesi extramidollare clinicamente significativa e per tutti quei pazienti che non ottengono un'adeguata soppressione dell'attività midollare con livelli di emoglobina più bassi. Alcune volte anche i dolori al rachide pre-trasfusione possono essere controllati dal raggiungimento di livelli di emoglobina pre-trasfusionali più alti.

Da non dimenticare però che, sebbene intervalli tra le trasfusioni più corti possono ridurre il fabbisogno complessivo di sangue, la scelta della frequenza delle trasfusioni deve obbligatoriamente tenere conto di altri fattori, come ad esempio la frequenza scolastica o l'orario di lavoro e più in generale lo stile di vita dei pazienti.

Gli obiettivi principali del regime trasfusionale sono:

- utilizzo di donatori con ottima ripresa ematologica tenendo anche conto dell'emivita nel ricevente;
- raggiungimento di un appropriato livello di emoglobina;
- prevenzione reazioni avverse/effetti indesiderati, inclusa la trasmissione di agenti infettivi.

### **QUALITÀ E ADEGUATEZZA DEL SANGUE TRASFUSO**

Le unità di globuli rossi concentrati da trasfondere ai pazienti talassemici dovrebbero essere ottenute da donatori volontari attentamente selezionati, e dovrebbe essere raccolto, processato, conservato (storage) e distribuito da Centri Trasfusionali dedicati e specializzati.

Il rispetto delle direttive europee (European Union, World Health Organisation, American Association of Blood Banks e altri gruppi internazionali), in considerazione delle risorse e linee guida nazionali e della prevalenza degli agenti infettivi, dovrebbe tutelare la qualità dei Centri Trasfusionali. La selezione del donatore, le procedure di donazione e specifici screening per gli agenti infettivi costituiscono alcune tra le più importanti strategie per contribuire alla sicurezza e all'adeguatezza del prodotto ematico.

Si raccomanda, oltre a considerare la compatibilità AB0 Rh e l'utilizzo di sacche omofenotipo Rh, anche il match per gli antigeni C e Kell. L'utilizzo di emazie lavate va limitato a pazienti che hanno severe reazioni allergiche, per gli altri emazie leucodeplete e filtrate. La filtrazione a letto del paziente è consentita solo nel caso le prime 2 possibilità non possano verificarsi. Le emazie andrebbero trasfuse entro una settimana dalla raccolta, quelle conservate con soluzioni additive supplementari andrebbero trasfuse entro 2 settimane.

L'emoglobina post-trasfusionale non dovrebbe essere superiore a 14-15 g/dl, in quanto valori più alti determinano iperviscosità ematica, quindi rischio di stroke. Con questi valori (Hb media intorno a 12 g/dl, con livelli pre-trasfusione 9-10,5 g/dl e post-trasfusione 14-15 g/dl) si favorisce una normale crescita, lo svolgimento delle normali attività quotidiane e dell'attività fisica, una adeguata soppressione dell'emopoiesi, e inoltre si minimizza l'accumulo di ferro nella maggior parte dei pazienti (Cazzola 1997). La tabella 2 (Appendici) mostra la relazione fra il fabbisogno trasfusionale annuale e il carico giornaliero di ferro.

Il sovraccarico di ferro si verifica quando l'intake del ferro è protratto nel tempo, sia come effetto delle trasfusioni di concentrati eritrocitari, sia per incremento del riassorbimento a livello del tratto gastrointestinale. Queste due evenienze si verificano entrambe nella talassemia, essendo il regime trasfusionale cronico la principale causa dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da TM e l'aumentato riassorbimento intestinale di ferro la principale causa nei pazienti non trasfusione-dipendenti (TI). Nel caso dei pazienti affetti da TM, il sovraccarico di ferro con il regime trasfusionale cronico è inevitabile, in quanto l'organismo non ha un meccanismo di escrezione del ferro in eccesso. L'accumulo di ferro è tossico per molti dei tessuti dell'organismo ed è quindi responsabile delle tossicità d'organo tipiche dei pazienti in regime trasfusionale cronico: insufficienza cardiaca, cirrosi epatica seguita da eventuale carcinoma epatico, ritardo di accrescimento staturale-ponderale, e numerose disturbi endocrini.

La terapia chelante quindi mira a riequilibrare il tasso di accumulo di ferro favorendone l'escrezione attraverso le urine o le feci. Aggiustamenti periodici delle dosi dei farmaci chelanti sono necessari non solo per contenere l'accumulo di ferro ma anche per evitare una sua eccessiva escrezione (monitorandone i livelli ematici) e mantenere quindi i benefici di questo importante elemento.

Da ciò si evince quindi quanto sia importante acquisire informazioni accurate sulla quantità di ferro





introdotta con ogni emotrasfusione in modo da somministrare la migliore terapia chelante per quello specifico paziente. Come è noto, una unità di sangue trasfuso contiene approssimativamente 200 mg di ferro (Ht 60%). Considerando che annualmente un paziente talassemico riceve all'incirca 100-200 ml/Kg di sangue trasfuso, in termini di introito di ferro ciò corrisponde a 116-232 mg di ferro/ kg/anno, o 0.32-0.64 mg/kg/die.

Nei pazienti trasfusione-dipendenti (TM), il contributo del ferro riassorbito a livello gastrointestinale è molto piccolo rispetto a quello trasfuso, mentre nei pazienti talassemici che non ricevono alcuna emotrasfusione l'assorbimento intestinale di ferro aumenta vertiginosamente (TI).

La tossicità del ferro sui tessuti è dovuta al fatto che il ferro che non si lega né alle molecole ematiche (ferritina, transferrina, etc..) né ai farmaci chelanti genera una grande varietà di radicali liberi dell'ossigeno, in particolare nelle cellule in cui il ferro normalmente viene accumulato (depositi di ferro, ferritina e emosiderina). La perossidazione lipidica generata dai radicali liberi determina danno cellulare e morte per apoptosi e fibrosi. La presenza di ferro libero in elevate quantità inoltre, aumenta il rischio infettivo e l'insorgenza di neoplasie.

Il monitoraggio del sovraccarico di ferro è pertanto indispensabile per stabilire una corretta terapia chelante, costruita sui bisogni specifici del paziente.

Uno dei metodi più utilizzati per monitorare l'accumulo di ferro è il dosaggio routinario della ferritina sierica. Essa correla con i depositi di ferro, è relativamente semplice dosarla, poco costoso e ripetibile. È particolarmente utile nell'identificare i trends: un trend in diminuzione è significativo di un calo del sovraccarico di ferro, tuttavia un incremento del valore della ferritina non sempre correla con un aumento del sovraccarico di ferro, ma può essere indice di uno stato infiammatorio. Fondamentale pertanto il giudizio clinico. Il monitoraggio continuo dei livelli di ferritina è in ogni caso un'utile ausilio per valutare il rischio di complicanze da sovraccarico di ferro nei pazienti affetti da TM. Molti studi infatti hanno mostrato una correlazione tra i livelli di ferritina sierica e la prognosi (Borgna Pignatti 2004, Davis 2004, Gabutti 1996, Olivieri 1994). Pazienti con livelli di ferritenemia stabilmente <1000 µg/L hanno evidenti vantaggi clinici (Borgna-Pignatti 2004). In particolare alcuni studi hanno mostrato come il rischio di cardiopatia sembra essere significativamente più basso in due terzi dei pazienti che presentano livelli di ferritina persistentemente <2500 µg/L per almeno una decade, trattati con deferoxamina (Olivieri 1994).

Obiettivi della terapia ferrochelante:

1. prevenzione tossicità d'organo: l'obiettivo principale della terapia chelante è quello di mantenere un equilibrio fra il carico di ferro introdotto con le emotrasfusioni e l'escrezione di ferro, in modo di mantenere livelli non tossici per l'organismo e prevenire le tossicità d'organo;
2. trattamento del sovraccarico: la rimozione del ferro in eccesso è spesso lenta e non sempre efficace pertanto la terapia chelante deve, quando possibile, mirare alla prevenzione. Il danno d'organo, una volta il ferro depositatosi sui tessuti, è irreversibile;
3. terapia d'emergenza: quando si sviluppa un'insufficienza cardiaca intensificare o cambiare il trattamento chelante in corso è un'urgenza clinica;
4. modificazioni della dose: la terapia chelante richiede continui aggiustamenti della dose e/o cambiamenti della molecola. Monitorare attentamente il sovraccarico di ferro (ferritina e ferro epatico) e la sua distribuzione (ferro cardiaco e funzionalità cardiaca) permette di riconoscere i pazienti poco chelati o troppo chelati, e quindi indurre a modificare le dosi;
5. aderenza al trattamento: la terapia chelante deve essere assunta regolarmente perché funzioni. La chelazione intermittente ad alte dosi influisce negativamente sull'equilibrio del ferro senza assicurare una protezione continua degli organi a rischio. Uno dei ruoli chiave del Centro che ha in carico il paziente è quindi quello di monitorare e incoraggiare l'aderenza al trattamento chelante, coinvolgendo anche la famiglia del paziente e eventualmente individuando la terapia chelante più indicata per le condizioni psico-sociali del paziente oltre che cliniche.



Attualmente esistono in commercio tre molecole per la terapia ferrochelante: desferrioxamina (DFO), deferiprone (DFP) e deferasirox (DFX). La DFO è stata la prima terapia ferro-chelante introdotta, si somministra per via sottocutanea di solito 5 giorni/settimana alla dose di 30-60 mg/Kg/die (dosi variabili in base al fabbisogno trasfusionale, ai livelli di ferritina, di ferro epatico e eventuali complicanze già in atto). Gli studi condotti dopo l'introduzione della DFO hanno mostrato una progressiva diminuzione dell'incidenza di insufficienza cardiaca nei pazienti trattati in dipendenza dell'età di inizio del trattamento (Borgna-Pignatti 2004, Brittenham 1994). La DFO inoltre viene utilizzata in emergenza come terapia salvavita ad alte dosi in infusione continua/24h in caso di insufficienza cardiaca acuta (Davis 2000, Cohen 1989, Marcus 1984). Il deferiprone viene somministrato per via orale alla dose di 75 mg/Kg/die in 3 dosi. Tra gli effetti collaterali più comuni che limitano il suo utilizzo ritroviamo la mielosoppressione (neutropenia) oltre alla somministrazione per 3 volte/die che potrebbe limitare la compliance del paziente. Il deferasirox è l'ultimo ad esser stato immesso in commercio. La dose abituale è di 7-28 mg/Kg/die in un'unica somministrazione giornaliera (favorisce pertanto l'aderenza al trattamento da parte del paziente). È attualmente il farmaco più utilizzato e si è mostrato efficace sia nella prevenzione sia nella terapia del sovraccarico di ferro, da solo o in combinazione in casi selezionati. Con tale farmaco deve comunque essere strettamente controllata la funzionalità renale.



Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
<p><b>Programma trasfusionale</b></p> <p>Trasfusione globuli rossi concentrati (GRC) leucodepleti e filtrati</p>	<p>Il regime trasfusionale è personalizzato in base alle caratteristiche della malattia e del paziente. Di solito la frequenza delle trasfusioni è ogni 2- 5 settimane, allo scopo di mantenere livelli di emoglobina pre-trasfusionale di 9-10,5 g/d l. Il volume di sangue da trasfondere deve essere calcolato in base al valore di emoglobina desiderata e alle eventuali complicanze presenti (cardiopatìa, emopoiesi extramidollare, etc.), oltre che alle caratteristiche del paziente e le necessità psicosociali e lavorative. La quantità di GRC totali somministrati è variabile a seconda del concentrato eritrocitario a disposizione (Ht%) e dell'età del paziente (in età pediatrica sarebbero auspicabili ematocriti più elevati). Vedi tabella 1.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi certa di talassemia major (TM)</li> <li>• per la talassemia intermedia, in presenza dei seguenti criteri:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hb &lt;7 g/dl, stabilmente</li> <li>- anemia sintomatica</li> <li>- difficoltà nello svolgimento delle normali attività quotidiane, scarso accrescimento staturo-ponderale</li> <li>- deformità scheletriche, comparsa delle stlgmate facciali caratteristiche della sindrome talassemica</li> <li>- comparsa di masse di eritropoiesi extramidollare</li> <li>- presenza di ulcere declivi agli arti inferiori, ipertensione polmonare e/o scompenso cardiaco</li> <li>- trasfusioni occasionali: infezioni intercorrenti, interventi chirurgici, gravidanza</li> </ul> </li> </ul>	<p>Non sono prevedibili in generale interruzioni della terapia trasfusionale per i pazienti affetti da TM, ad eccezione dei pazienti sottoposti, con buon esito, a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche</p> <p>Nei pazienti affetti da TI il regime trasfusionale una volta instaurato va periodicamente rivalutato in funzione di eventuali trattamenti (oncocarbide e/o splenectomia), che potrebbero contribuire a ridurre il fabbisogno trasfusionale</p>
<p><b>Terapia ferrochelante</b></p>	<p>- <b>desferrioxamina (DFO)</b> sc: 30-60 mg/Kg/die per 5-7 giorni/settimana (infusione sc continua per 8-12 h/die); DFO ev: 50-60 mg/Kg/die continuata nelle 24 ore. Il trattamento viene riservato come terapia salvavita in casi di disfunzione cardiaca acuta.</p>	<p>In generale dopo le prime 10-20 trasfusioni o quando i valori di ferritina sono <math>\geq 1000</math> <math>\mu\text{g/l}</math>. La scelta del farmaco chelante dipende dall'entità del sovraccarico marziale e dalle sue conseguenze cliniche, dall'età del soggetto, da eventuali controindicazioni per problemi preesistenti</p>	<p>Al fine di garantire una buona chelazione e prevenire e/o trattare le tossicità d'organo che derivano dal sovraccarico marziale, non è prevista per alcun paziente una interruzione della terapia chelante in corso di regolare regime trasfusionale. Il trattamento può essere temporaneamente interrotto in corso di infezioni intercorrenti oppure, nel caso</p>



	<p>- <b>deferiprone (DFP)</b> per os: 75 mg/Kg/die in tre somministrazioni giornaliere (età &gt; 6 anni). Oltre alla formulazione in compresse è disponibile anche in soluzione orale, utile in età pediatrica.</p> <p>- <b>deferasirox (DFX)</b> per os: 20-30 mg/Kg/die in unica somministrazione giornaliera (fino a 40 mg/Kg/die) Età &gt; 2 anni</p>	<p>(effetti tossici attesi del farmaco). È molto importante condividere il trattamento con il paziente o, in età pediatrica, con i genitori, in modo da ottenere la massima adesione alla terapia. In genere si utilizza una monoterapia, la terapia combinata è da riservarsi a casi selezionati (in particolare in caso di grave sovraccarico cardiaco con scompenso).</p>	<p>del deferiprone, in presenza di neutropenia severa o, per il deferasirox, in caso di epatotossicità o nefrotossicità. Il dosaggio del farmaco chelante verrà naturalmente adattato all'entità del sovraccarico, agli eventuali effetti collaterali e/o complicanze da danno d'organo. Scopo della terapia chelante è mantenere livelli di ferritina &lt;1000 µg/l, LIC (liver iron concentration)&lt;7 mg/g di peso secco e RMN T2*&gt;20 msec (parametri questi considerati ottimali per non incorrere nel rischio di tossicità d'organo).</p>
<p><b>Terapia endocrinologica</b> (<i>complicanze derivanti dal sovraccarico di ferro sulle principali ghiandole endocrine</i>)</p>	<p>- ipotiroidismo: L-tiroxina per os (dosaggio da concordare con lo specialista endocrinologo in base alla gravità del deficit ormonale)</p> <p>- ipogonadismo: Etil-estradiolo/estrogeni nelle femmine, testosterone depot nei maschi</p> <p>- Diabete: controllo dietetico e terapia insulinica, in accordo con lo specialista diabetologo</p> <p>- Bassa statura, scarso accrescimento: Ormone della crescita ricombinante (rh-GH). Dosaggio e durata da</p>	<p>TSH elevato (&gt; 8-10 U/ml), confermato in due o più occasioni di un breve follow-up, oppure nei soggetti sintomatici.</p> <p>Induzione della pubertà in caso di mancato sviluppo dei caratteri secondari sessuali in età adolescenziale</p> <p>Criteri per iniziare terapia insulinica sostitutiva: - segni/sintomi di iperglicemia (poliuria, polidipsia, calo ponderale) - iperglicemia plasmatica rilevata nei periodici controlli ematochimici - iperglicemia post-prandiale - test del carico orale di glucosio patologico (OGTT)</p> <p>Rallentamento della velocità di crescita (espressa in cm/anno se &lt; 1DS per età e sesso) e bassa statura (&lt; = 3°P sec. Tanner) da deficit</p>	



	<p>concordare con lo specialista del settore</p> <p>- Osteopenia/osteoporosi (Osteopenia definita come densità minerale ossea - BMD- &lt;1,1-2 SD; osteoporosi definita come BMD &lt; 2,5 SD): Supplementazione di Calcio e vitamina D; Esercizio fisico, astensione dal fumo ed alcool; bifosfonati</p> <p>-Ipoparatiroidismo: Calcitriolo (0,25-1,0 mcg/die), con eventuale supplementazione di calcio</p> <p>- Ipcorticosurrenalismo: Idrocortisone in caso di condizione di stress intercorrente (per es sepsi), come supporto salvavita in evento acuto.</p>	<p>ormonale di GH, comprovata mediante test di stimolazione ormonale. escludere altre patologie ossee ed effetti tossici legati al trattamento chelante</p> <p>Evidenza di osteopenia/osteoporosi alle indagini di densità minerale ossea. Se necessario, Rx rachide in 2 proiezioni e/o RM scheletrica</p> <p>Presenza di ipocalcemia ed iperfosforemia agli esami ematici</p> <p>Dosaggio cortisolo basale; Test di stimolo con ACTH Terapia in caso di stress, evento acuto, interventi chirurgici.</p>	
<p><b>Terapia cardiologica</b></p>	<p>ACE-inibitore, betabloccante, diuretico, inibitori angiotensina (ARB II), digossina o altro, prescritti dallo specialista cardiologo</p>	<p>L'inizio della terapia cardiologica e l'impiego dei diversi farmaci viene valutata dal cardiologo, sulla base della evidenza di disfunzione cardiaca (ECG ed ecocardiogramma).</p> <p>La cardiopatia ancora oggi rappresenta la prima causa di morte del paziente talassemico. Ha spesso cause multifattoriali: anemia, accumulo di ferro ed in alcuni casi pericarditi e miocarditi. Spesso quando compaiono i segni clinici, il danno d'organo è molto avanzato e lo scompenso cardiaco può essere</p>	



		refrattario al trattamento.	
<b>Terapia infettivologica</b> (infezioni croniche da HCV, HBV e HIV)	terapie antivirali (IFN alfa peghilato, ribavirina) ed antiretrovirali (per HIV, secondo schemi in uso)	Terapia da concordare con lo specialista infettivologo	
<b>Vaccini</b>	Il bambino talassemico deve essere sottoposto al calendario completo consigliato dal Piano Nazionale prevenzione Vaccinale. In caso di splenectomia programmata per splenomegalia e/o ipersplenismo, sono consigliati almeno un mese prima i seguenti vaccini, se non già effettuati: vaccino coniugato anti-Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vaccino coniugato antipneumococco 13-valente e vaccino coniugato antimeningococco C. Dopo splenectomia effettuare profilassi con penicillin V o amoxicillina fino a 18 anni o per almeno 5 anni dalla splenectomia e richiami vaccinali nel tempo.		
<b>Trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE), aploidentico, allogenico (midollare, periferico, cordonale)</b>	Considerata l'opzione terapeutica curativa per le sindromi talassemiche.	Se un donatore HLA identico è disponibile, il TCSE va proposto ai pazienti in età precoce e in ogni caso prima che si sviluppino i danni d'organo da sovraccarico marziale. Nel corso degli anni sono stati identificati fattori di rischio in grado di predire il rischio di complicanze associate al TCSE con individuazione di 3 classi di rischio ai fini del trapianto (PESARO). Un matched unrelated	



		<p>donor può anche esser proposto ma devono essere soddisfatti i criteri di elevata compatibilità per entrambe le classi HLA I e II. Il condizionamento è sempre di tipo mieloablativo (non TBI), i regimi a intensità ridotta sono al momento sperimentali e da considerare solo nel contesto di trials clinici.</p> <p>Dopo il trapianto si consiglia di eseguire salassi periodici per eliminare il sovraccarico marziale residuo.</p> <p>Nei pazienti talassemici, il TCSE è considerato cost-effective, se paragonato al costo della terapia trasfusionale e di supporto necessaria per tutta la vita nei pazienti talassemici.</p>	
--	--	--	--

### INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Il PDTA verrà naturalmente via via aggiornato nel tempo, in particolare considerato l'avvento delle nuove terapie. Tra i nuovi farmaci innovativi si segnala in particolare il luspatercept, farmaco biologico estremamente promettente, in grado di agire sulla eritropoiesi inefficace riducendo quindi il fabbisogno trasfusionale e, di conseguenza, il sovraccarico di ferro nei pazienti talassemici. Si attende sottomissione all' FDA e all' EMA per il 2020.

Sono inoltre allo studio da diversi anni terapie geniche curative. Il Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Farmaci (EMA) ha recentemente espresso opinione favorevole raccomandando l'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio per la terapia genica a base di cellule autologhe CD34+ che codificano il gene della  $\beta$  A-T87Q-globina (precedentemente nota come LentiGlobin™). Si tratta di una terapia genica per pazienti di età pari o superiore a 12 anni con  $\beta$ -talassemia trasfusione dipendente (TDT) con genotipo non  $\beta^0/\beta^0$ , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE) è appropriato, ma non è disponibile un donatore HLA-compatibile. La terapia genica, estremamente promettente, è comunque ancora sperimentale.



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE  
(N.B. ABILITA AL RUOLO TERAPIA PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR)

- AOU Meyer – SOC Oncologia, Ematologia e TCSE; SIMT Meyer
- AOU Careggi – UO Ematologia; SIMT Careggi
- AOU Pisana – UO Ematologia; UO Oncoematologia; SIMT Cisanello, S. Chiara
- AOU Senese – UO Ematologia; UO Pediatria; SIMT Le Scotte

AZIENDA USL NORD OVEST:

- SIMT Lucca, ST Barga, ST Castelnuovo Garfagnana
- ST Fivizzano
- SIMT Ospedale Apuane
- ST Pontremoli
- SIMT Pontedera, ST Volterra, ST Piombino
- SIT Cecina
- ST Portoferraio
- SIMT Livorno
- SIMT Viareggio

AZIENDA USL CENTRO:

- SIMT Pistoia, ST Pescia
- SIMT Prato
- Prato – Nuovo Ospedale Santo Stefano - SOC Pediatria e Neonatologia/TIN
- SIMT San Giovanni di Dio, SIMT Empoli, ST Castelfiorentino
- SIMT SS. M. Annunziata
- ST Borgo San Lorenzo, ST Figline Valdarno
- ST Fucecchio

AZIENDA USL SUD EST:

- ST Montepulciano
- SIMT Grosseto, ST Poggibonsi
- SIMT Arezzo, ST Sansepolcro, ST Cortona
- ST Bibbiena
- ST Valdarno
- U.O.Pediatria e Neonatologia di Grosseto, Ambulatorio di oncoematologia pediatrica
- ST Castel del Piano
- ST Massa Marittima
- ST Orbetello





## INTERVENTI CHIRURGICI

### *PREMESSA/INTRODUZIONE*

La splenectomia deve essere riservata alle suddette condizioni, dato l'aumento del rischio di trombosi venosa e ipertensione polmonare, oltre al rischio di sepsi severa dopo splenectomia. In particolare andrebbe evitata sotto i 5 anni di età visto il rischio elevato di sepsi fulminante post-splenectomia.

<b>Tipo di intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
<b>Colecistectomia</b>	Calcolosi colecistica sintomatica. Se si documenta preventivamente la presenza di calcolosi della colecisti, spesso asintomatica, si consiglia di effettuare tale intervento in concomitanza con la splenectomia.
<b>Splenectomia</b>	- aumentato consumo trasfusionale (> 200-220 ml/Kg/anno) - ipersplenismo (leucopenia e/o trombocitopenia) - splenomegalia sintomatica (dolore fianco sinistro, precoce senso di sazietà, rischio di rottura splenica in caso di milza voluminosa)

## ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

AOU Meyer, Chirurgia Pediatrica

AOU Careggi, Chirurgia d'Urgenza

AOU Pisana, Chirurgia Pediatrica, UO Chirurgia Generale 2, Chirurgia Generale, UO Chirurgia Generale e peritoneale

AOU Senese, Chirurgia pediatrica

## PIANO RIABILITATIVO

### *PREMESSA/INTRODUZIONE*

Le talassemie sono patologie croniche e come tutte le patologie croniche necessitano di un supporto psicologico continuo. È stato inoltre descritto come nella TM la componente psicologica abbia anche un impatto sulla adesione al trattamento chelante (Porter 2011, Evangelini 2010, Panitz 1999, Beratis 1989). Inoltre, poiché la talassemia è una malattia che si presenta abbastanza precocemente dopo la nascita, il percorso di crescita dall'infanzia all'età adulta determina poi come i pazienti imparano a vivere con la propria malattia. Inizialmente i pazienti sono totalmente dipendenti dai propri genitori o tutori, crescendo poi devono imparare ad occuparsi da soli di sé stessi. Da parte del Centro che ha in carico il paziente è più o meno lo stesso: i centri pediatrici tipicamente gestiscono il paziente e la sua famiglia, i Centri dell'adulto si occupano solo del paziente. E questo naturalmente complica tutto dal lato psicologico. Ad ogni punto decisivo nella storia della malattia (diagnosi, inizio regime trasfusionale, inizio terapia chelante, comparsa di una complicanza acuta, transizione dall'infanzia all'adolescenza, e poi all'età adulta) i pazienti e le proprie famiglie sono vulnerabili e possono derivarne sequele psicologiche importanti che si assoceranno poi alle eventuali complicanze della malattia stessa e dei trattamenti nel corso della vita. Per tale motivo è importante che, a fianco del clinico, sia presente uno specialista psicologo che possa aiutare i genitori e il clinico in questa delicata situazione e in ogni momento importante del percorso terapeutico del paziente.



Tipo intervento	Indicazioni
Psicologico	In ogni momento importante del percorso diagnostico-terapeutico. Indispensabile in quanto la malattia cronica determina importanti ripercussioni sulla sfera emotiva, sociale e lavorativa del paziente stesso.
Associazioni	La partecipazione attiva attraverso le associazioni assume un forte valore positivo, quando riesce a realizzare il concetto di "alleanza terapeutica" fra famiglia, malato ed operatori sanitari.

## ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

AOU Meyer, Servizio Psicologia Clinica  
AOU Pisana, UO Psicologia Clinica

## 5. Aspetti assistenziali

Le strutture abilitate al ruolo certificazione (vedi sotto) forniscono la certificazione necessaria per la richiesta di esenzione sia in caso di diagnosi sospetta (codice R99) che in caso di diagnosi accertata (codice RDG010). Essendo le sindromi talassemiche patologie multi-organo, le complicanze correlate alla patologia ed al sovraccarico sono tutte da includere nel codice di esenzione RDG010.

All'accertamento della diagnosi si fornisce inoltre la documentazione per i provvedimenti secondo la Legge 104/1992 (necessità di cura nei differenti Presidi con mantenimento di condizioni di lavoro ottimali in adulti e genitori di minori) e di eventuale invalidità civile (Legge 18/1980) ed indennità integrativa (età pediatrica).

**N.B.:** La condizione di portatore sano di talassemia non è da certificare, in quanto non esente dalla partecipazione alla spesa sanitaria.

### **Transizione pediatrico/adulto:**

Sarebbe auspicabile un ambulatorio dedicato ai pazienti in transizione dall'ambulatorio pediatrico a quello adulto (proposta di percorso in corso)

## ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

- AOU Meyer, SOC Ematologia, Oncologia e TCSE
- AOU Careggi, SOC Ematologia
- AOU Pisana, UO Ematologia; UO Oncoematologia; SIMT Cisanello, ST Santa Chiara
- AOU Senese, UO Ematologia; UO Pediatria; SIMT Le Scotte



## 6. Controlli/monitoraggio

### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Esame/procedura	Indicazioni
Monitoraggio dell'intake di ferro trasfusionale (mg/Kg/die)	Semestrale o al bisogno se cambia il regime trasfusionale: ml sangue totali/peso corporeo/giorni relativi il periodo di calcolo (mediamente 0,3-0,5 mg/kg/die)
Monitoraggio del regime trasfusionale (consumo trasfusionale in ml/Kg peso annuo)	- introito di sangue in ml ogni anno/peso paziente
Calcolo del Iron Intake trasfusionale (mg di ferro/kg/die)	- introito di sangue in ml x Ht (%) x 1,08/peso paziente/giorni
<b>Esami ematici:</b> - routine: emocromo, funzionalità epatica e renale, ferritinemia, glicemia, esame urine  - indagini endocrinologiche  - monitoraggio effetti collaterali ferro-chelazione  - controllo immunizzazione  - sorveglianza infezioni  - estensione degli esami ematochimici a seconda della necessità clinica e della terapia delle complicanze in corso  - screening trombofilia	- routine ad ogni seduta trasfusionale, per qualunque età  - indagini endocrinologiche: a partire dai 10 anni di vita  - effetti collaterali ferro-chelazione: con frequenza variabile in base ai differenti farmaci ferrochelanti  - controllo immunizzazione: con prove di compatibilità a ciascuna trasfusione; assetto completo se necessario  - sorveglianza infezioni (virali in particolare): ogni 6- 12 mesi  - screening trombofilia: secondo necessità e in gravidanza
Ecografia addominale completa	Annuale, salvo complicanze intercorrenti
Cardiologica (ECG, visita cardiologica, ecocardiogramma, ECG-Holter, test da sforzo, monitoraggio pressorio delle 24 ore, RMN T2*)	- età infantile, bambini < 10 anni (indagini limitate a ECG, visita cardiologica, ecocardiogramma): annuale, salvo complicanze intercorrenti - adolescenti/adulti: annuale salvo complicanze intercorrenti - RMN T2*: controllo ogni 2 anni, più frequente se variazioni terapeutiche
Monitoraggio LIC (liver iron concentration)	adolescenti ed adulti mediante RM /Squid epatica ogni 2 anni. In presenza di valori elevati consigliati biopsia epatica, fibroscan
Visita oculistica	annuale
Esame audiometrico	annuale per valutazione deficit neurosensoriale



## INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

È importante notare come la RMN T2\* ha un importante valore predittivo nell'identificare pazienti ad alto rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca e questo consente di intensificare il trattamento prima che i segni ecocardiografici e clinici di scompenso si sviluppino. È pertanto fortemente raccomandato iniziare prima possibile, non appena l'età lo consente, il monitoraggio del sovraccarico cardiaco con RMN T2\* in tutti i pazienti talassemici in regime trasfusionale cronico. Nella maggior parte dei Centri a partire dai 10 anni di vita, in alcuni Centri lo studio viene eseguito già a partire dai 7 anni di età.

## ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

### *PREMESSA/INTRODUZIONE*

Le talassemie notoriamente sono un gruppo di malattie ereditarie la cui caratteristica principale è l'anemia cronica, di diversa gravità, causata da un difetto della produzione di emoglobina.

Il Servizio di Ematologia che ha in carico tali pazienti garantisce le cure necessarie per la malattia: somministrazione della terapia trasfusionale; valutazione e terapia dell'accumulo di ferro in seguito alle trasfusioni; prevenzione, diagnosi e terapia delle possibili complicanze associate allo stato di anemia cronica e all'accumulo secondario di ferro; valutazioni relative ai problemi di fertilità e di gravidanza dei pazienti. Tutto questo avvalendosi di un gruppo multidisciplinare di specialisti (tra i quali il trasfusionista, l'endocrinologo, il cardiologo, l'oculista, l'epatologo, il radiologo). Il Centro di Ematologia svolge inoltre attività di ricerca clinica con l'obiettivo di migliorare la qualità delle cure e introdurre terapie innovative.

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
Pediatra con esperienza nella gestione delle emoglobinopatie	Durante tutto il percorso
Pediatra epatologo	Secondo necessità
Epatologo	annuale
Radiologo	Almeno annualmente per ecografia addominale e poi secondo necessità
Chirurgo pediatra	Secondo necessità (splenectomia e/o colecistectomia)
Chirurgo	Secondo necessità
Ortopedico	Secondo necessità
Endocrinologo	Annuale e poi secondo necessità
Ginecologo	Secondo necessità e/o in caso di gravidanza
Psicologo	Alla diagnosi e poi secondo necessità
Otorino	Secondo necessità
Nefrologo	Secondo necessità
Genetista	Consulenza genetica familiare, alla diagnosi e poi secondo necessità e/o in caso di gravidanza



## ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

### AOU Meyer

- AOU Meyer, SOC Ematologia, Oncologia e TCSE
- SS Centro Trapianti di midollo e terapie avanzate
- Epatologia, SOC Pediatria
- SOC Radiologia
- SOC Chirurgia Pediatrica
- SOC Endocrinologia
- SOC Ginecologia
- UO Psicologia Clinica;
- SOC ORL/audiologia
- SOC Nefrologia
- UO Cardiologia
- UO Oculistica
- UO Ortopedia
- SOC Genetica Medica per consulenza genetica familiare

### AOU Careggi

- AOU Careggi, SOC Ematologia
- SOD Medicina Interna ed Epatologia
- SOD Ortopedia Oncologica
- SOD Endocrinologia, Malattie del metabolismo osseo
- UO Cardiologia
- UO Chirurgia
- Ginecologia-gravidanza a rischio
- SOD Terapia Cellulari e Medicina Trasfusionale
- SOD Diagnostica Genetica
- CCR per le Cardiomiopatie ipertrofiche e dilatative
- SOD Organi di senso oculistica
- SOD Materno infantile Ostetricia e Ginecologia 1 Ambulatorio infanzia ed adolescenza

### AOU Pisana

- UO Ematologia; SIMT Cisanello, ST Santa Chiara
- U.O. Oncoematologia Pediatrica
- U.O. Clinica Pediatrica
- U.O. Oncoematologia Pediatrica
- Trapianto di cellule staminali emopoietiche
- Ecografia
- Pneumologia/allergologia
- Nefrologia
- Immunologia e reumatologia
- Gastroenterologia
- Endocrinologia/diabetologia
- Neurologia
- Radiologia
- Cardiologia
- Ortopedia, UO Ortopedia e Traumatologia 1



- Epatologia
- Chirurgia pediatrica, UO Chirurgia Generale 2
- Chirurgia, UO Chirurgia Generale e peritoneale
- Oculistica, UO Oculistica Universitaria
- Otorinolaringoiatria, UO Otorinolaringoiatria Universitaria
- Ginecologia adolescenza, UO Ostetricia e Ginecologia 1
- U.O. Medicina 1, sez. Genetica Medica per consulenza genetica

#### AOU Senese

- UO Pediatria
- Chirurgia pediatrica
- Malattie infettive e fibroscan
- Endocrinologia pediatrica
- Cardiologia
- Radiologia
- Oculistica
- Medicina interna per metabolismo osseo
- Genetica Medica per consulenza genetica familiare

#### AUSL TOSCANA CENTRO FIRENZE

- SOS Genetica Medica per consulenza genetica familiare

#### AUSL TOSCANA CENTRO PRATO

- Nuovo Ospedale Santo Stefano - SOC Pediatria e Neonatologia/TIN

#### AUSL TOSCANA SUD EST AREZZO

- Pediatria Valdarno

#### AUSL TOSCANA SUD EST GROSSETO

- UO Genetica Medica per consulenza genetica familiare
- U.O. Pediatria e Neonatologia di Grosseto, Ambulatorio di oncoematologia pediatrica

#### Fondazione Toscana Gabriele Monasterio

- UOC Risonanza Magnetica

#### SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Auspicabile cartella informatizzata per dati anamnestici e dibase, inizio regime trasfusionale, numero di unità di sangue trasfuse/anno, eventuali alloimmunizzazioni, entità del sovraccarico di ferro in termini di sovraccarico epatico e cardiaco (RM T2\*, fibroscan/Squid/biopsia epatica, terapia chelante, sorveglianza funzionalità d'organo per gli organi coinvolti dal sovraccarico marziale, etc.).

#### ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

##### Indicatori di processo

- Tempo che intercorre tra la presa in carico del paziente e la diagnosi
- Terapia trasfusionale: Monitoraggio del regime trasfusionale (consumo trasfusionale in ml/Kg peso annuo)
- Monitoraggio dell'intake di ferro trasfusionale (mg/Kg/die)

##### Indicatori di esito

- Outcome (OS e EFS per i pazienti trapiantati)
- Chelazione (ferritina media/anno)
- Sovraccarico marziale (RMN T2\*, fibroscan, biopsia epatica eventuale)



## 7. Associazioni coinvolte

**C.F.T. - Comitato Famiglie Talassemici Speranza di vivere ONLUS**

<http://www.speranzadivivere.it>

## 8. Ulteriori informazioni

### **CRR/Ambulatori dedicati**

Centro di Riferimento Regionale:

*AOU Meyer DH Oncoematologia, SOC Oncologia Ematologia e TCSE*

## 9. Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro)

### *ESTENSORI DEL DOCUMENTO*

*Dr Claudio Favre, AOU Meyer*

*Dr.ssa Daniela Cuzzubbo, AOU Meyer*

*Dr Tommaso Casini, AOU Meyer*

### *COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO*

*Prof Alberto Bosi, AOU Careggi*

*Dr.ssa Valentina Carrai, AOU Careggi*

*Prof Mario Petrini, AOU Pisana*

*Dr.ssa Gabriella Casazza, AOU Pisana*

*Dr Francesco Massei, AOU Pisana*

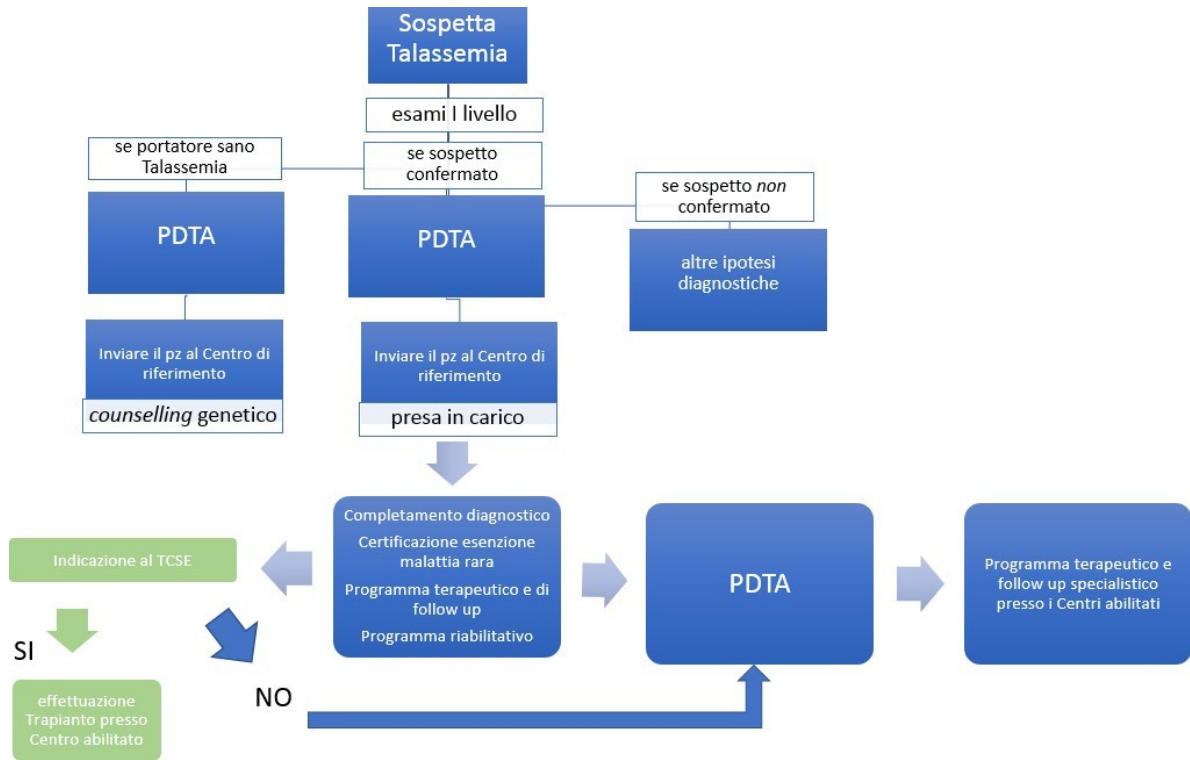
*Prof Salvatore Grosso, AOU Senese*

*Dr.ssa Daniela Galimberti, AOU Senese*

*C.F.T. Comitato Famiglie Talassemici- Speranza di Vivere*



## 10. Algoritmo

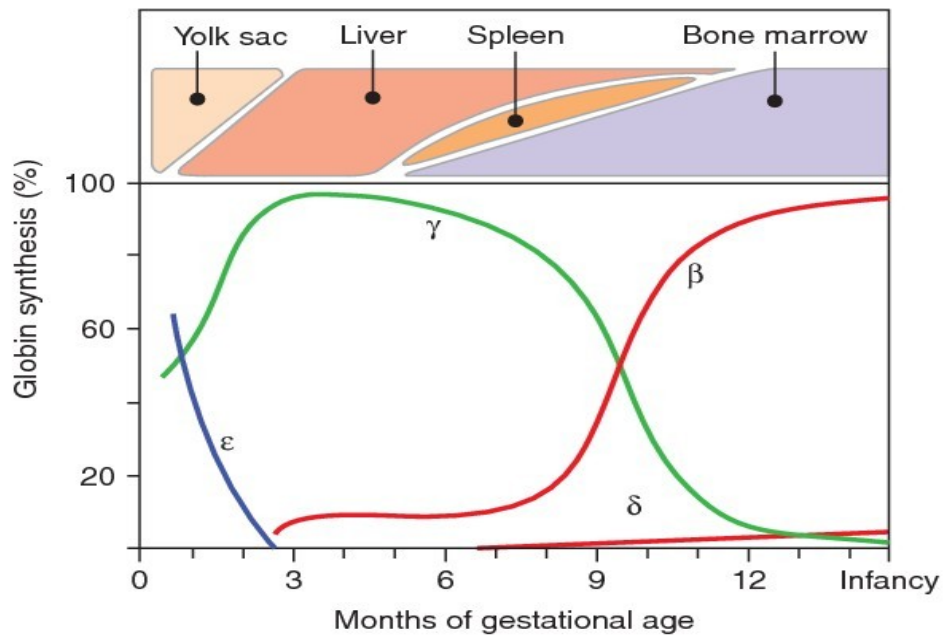




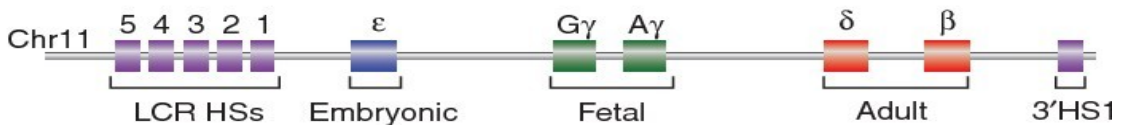


**APPENDICI: FIGURE E TABELLE**

**Fig. 1 Globin synthesis at various stages of embryonic, foetal and adult erythroid development**



β-Globin locus



Vijay G Sankaran, Stuart H Orkin. Published in Cold Spring Harbor perspectives in medicine 2013  
DOI:10.1101/cshperspect.a011643



**Fig. 2 Valori normali emocromo**

VALORI NORMALI DI Hb, GR E MCV NELLE VARIE CLASSI DI ETÀ			
ETÀ	Hb (g/dL)	GR (10 <sup>12</sup> /L)	MCV (fL)
nascita	13,5-19,5	3,9-5,5	98-118
1-3 giorni	14,5-22,5	4,0-6,6	95-121
settimana	13,5-21,5	3,9-6,3	88-126
1 mese	10-18	3,0-5,4	85-123
2 mesi	9-14,0	2,7-5,0	77-115
3-6 mesi	9,5-13,5	3,1-4,5	74-107
0,5-1,9 anni	10,5-13,5	3,7-5,3	70-86
2-6 anni	11,5-13,5	3,9-5,3	75-87
6-12 anni	11,5-15,5	4,0-5,2	77-95
<b>GENERE</b>			
Femmine	12-16	4,1-5,1	78-102
Maschi	13-16	4,5-5,3	78-98

*Modificata da: Kjeldsberg C. Normal Blood and Bone Marrow Values in Man, Appendix A. In: Wintrobe's Clinical Hematology. 9<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993*

Russo et al. Area Pediatrica 2005

**Tabella 1. Linee guida per scelta quantità di sangue da trasfondere**

Ematocrito unità da trasfondere					
Target		50 %	60 %	75 %	80 %
incremento livelli emoglobina	2 g/dl	12 ml/Kg	10 ml/Kg	8 ml/Kg	7,5 ml/Kg
	3 g/dl	18 ml/Kg	15 ml/Kg	12 ml/Kg	11,2 ml/Kg
	4 g/dl	24 ml/Kg	20 ml/Kg	16 ml/Kg	15 ml/Kg

**Tabella 2, Rapporto tra fabbisogno trasfusionale e tasso giornaliero di carico marziale**

Fabbisogno annuale (Ht 60%)	Fabbisogno annuale (Ht 75%)	Fabbisogno annuale pure red cells (Ht 100%)	Carico giornaliero ferro
100-150 ml/kg	80-120 ml/kg	60-90 ml/kg	0.18-0.27 mg/kg
150-200 ml/kg	120-160 ml/kg	90-120 ml/kg	0.27-0.36 mg/kg
200-250 ml/kg	160-200 ml/kg	120-150 ml/kg	0.36-0.44 mg/kg
250-300 ml/kg	200-240 ml/kg	150-180 ml/kg	0.44-0.53 mg/kg



## References

- Ameen R, Al-Shemmari S, Al-Humood S et al. RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion* 2003;43:1604-10.
- Berdoukas VA, Kwan YL, Sansotta ML. A study on the value of red cell exchange transfusion in transfusion dependent anaemias. *Clin Lab Haematol* 1986;8:209-20.
- Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (tdt)
- Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997;37:135-40.
- Cazzola M, De Stefano P, Ponchio L, et al. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1995;89:473-8.
- Cheng CK, Lee CK, Lin CK. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassemia major patients and literature review. *Transfusion* 2010;52:2220-4.
- Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in -thalassemia major. *Blood* 2008;111:583-7.
- Davies P, Robertson S, Hegde S, et al. Calculating the required transfusion volume in children. *Transfusion* 2007;47:212-6.
- Friedman DF, Jawad AF, Martin MB, et al. Erythrocytapheresis to reduce iron loading in thalassemia. *Blood* 2003;102:121a.
- Graziano JH, Piomelli S, Hilgartner M, et al. Chelation therapy in beta-thalassemia major. III. The role of splenectomy in achieving iron balance. *J Pediatr* 1981;99:695-9.
- Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusions in clinical practice. *Lancet* 2007;370:415-36.
- Michail-Merianou V, Pamphili-Panousopoulou L, Piperi-Lowes L, et al. Alloimmunization to red cell antigens in thalassemia: comparative study of usual versus bettermatch transfusion programmes. *Vox Sang* 1987;52:95-8.
- Milkins C, Berryman J, Cantwell C, et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *British Committee for Standards in Haematology. Transfus Med* 2013;23:3-35.
- Modell B. Total management of thalassaemia major. *Arch Dis Childhood* 1977;52:485-500.
- O'Brien RT, Pearson HA, Spencer RP. Transfusion-induced decrease in spleen size in thalassemia major: documentation by radioisotopic scan. *J Pediatr* 1972;81:105-7.
- Pelletier JP, Transue S, Snyder EL. Pathogen inactivation techniques. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:205-42.
- Publishers thalassaemia international federation (TIF) publication no. 20 3rd edition
- Rebulla P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. *CooleyCare Programme. Lancet* 1991;337:277-80.
- Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, et al. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* 2000;96:3369-73.
- Solheim BG. Pathogen reduction of blood components. *Transfus Apher Sci* 2008;39:75-82.
- Spanos T, Karageorga M, Ladis V, et al. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang* 1990;58:50-5.
- Spanos T, Ladis V, Palamidou F, et al. The impact of neocyte transfusion in the management of thalassaemia. *Vox Sang* 1996;70:217-23.
- Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current clinical and pathophysiologic considerations. *Lung* 2006;184:177-85.
- Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST, et al. Red cell alloimmunization in a diverse population of patients with thalassaemia. *Br J Haematol* 2011;153:121-8.
- Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013;382:984-94.