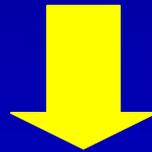


TALASSEMIE (ANEMIA MEDITERRANEA)

Difetti genetici della sintesi di una o più catene globiniche normali

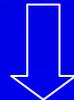


Inadeguata produzione di emoglobina



Anemia ipocromica-microcitica

Sintesi bilanciata di catene globiniche, precipitazione di tetrameri instabili

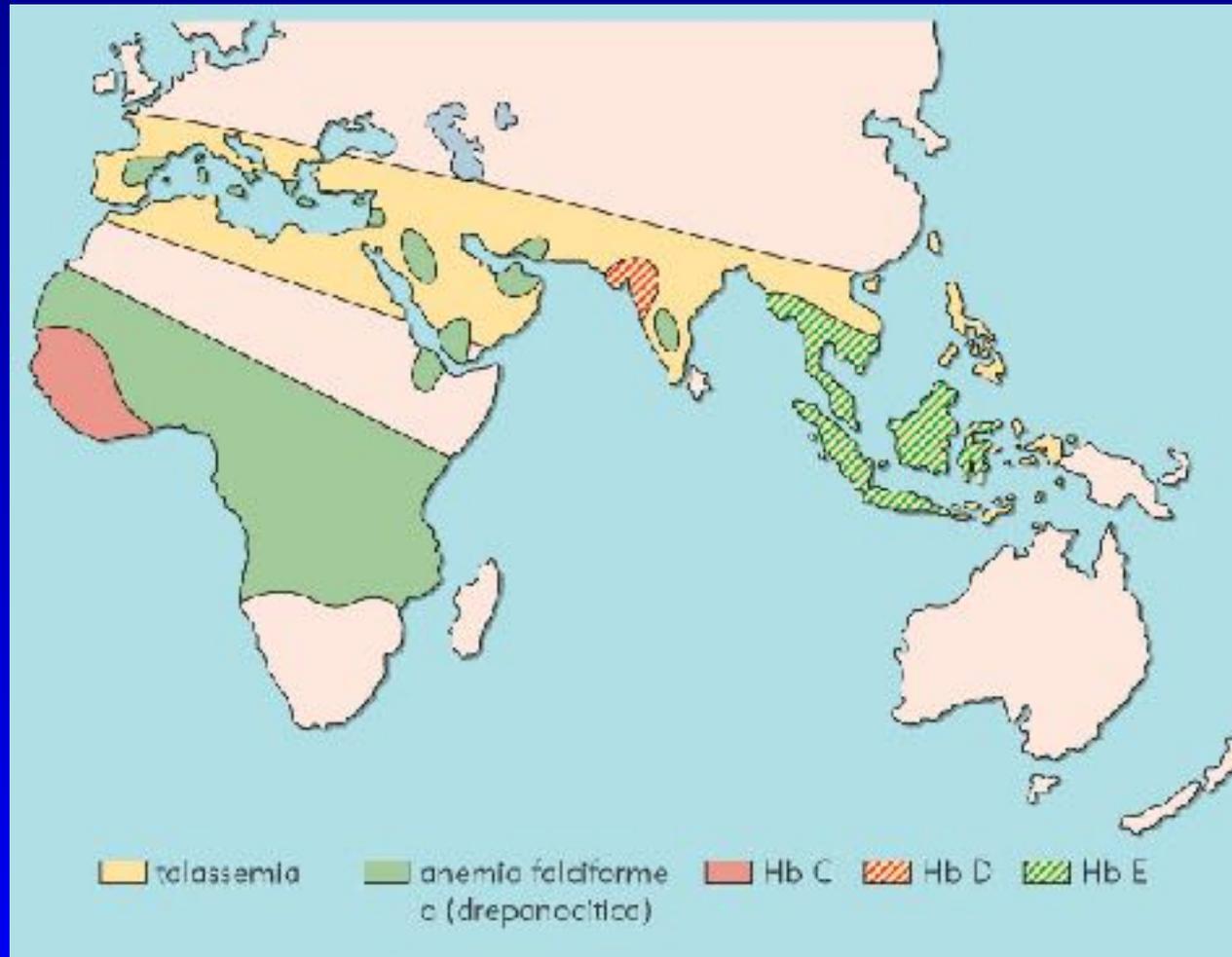


Eritropoiesi inefficace ed emolisi

EMOGLOBINOPATIE

- **Difetti genetici della sintesi emoglobinica con produzione di catene peptidiche anomale nella sequenza aminoacidica (sostituzione, perdita o aggiunta di aminoacidi)**
- **Differenti genotipi e fenotipi: HbS (anemia falciforme), HbC, HbH, metaemoglobinopatie, Hb con ridotta o aumentata affinità per O₂**

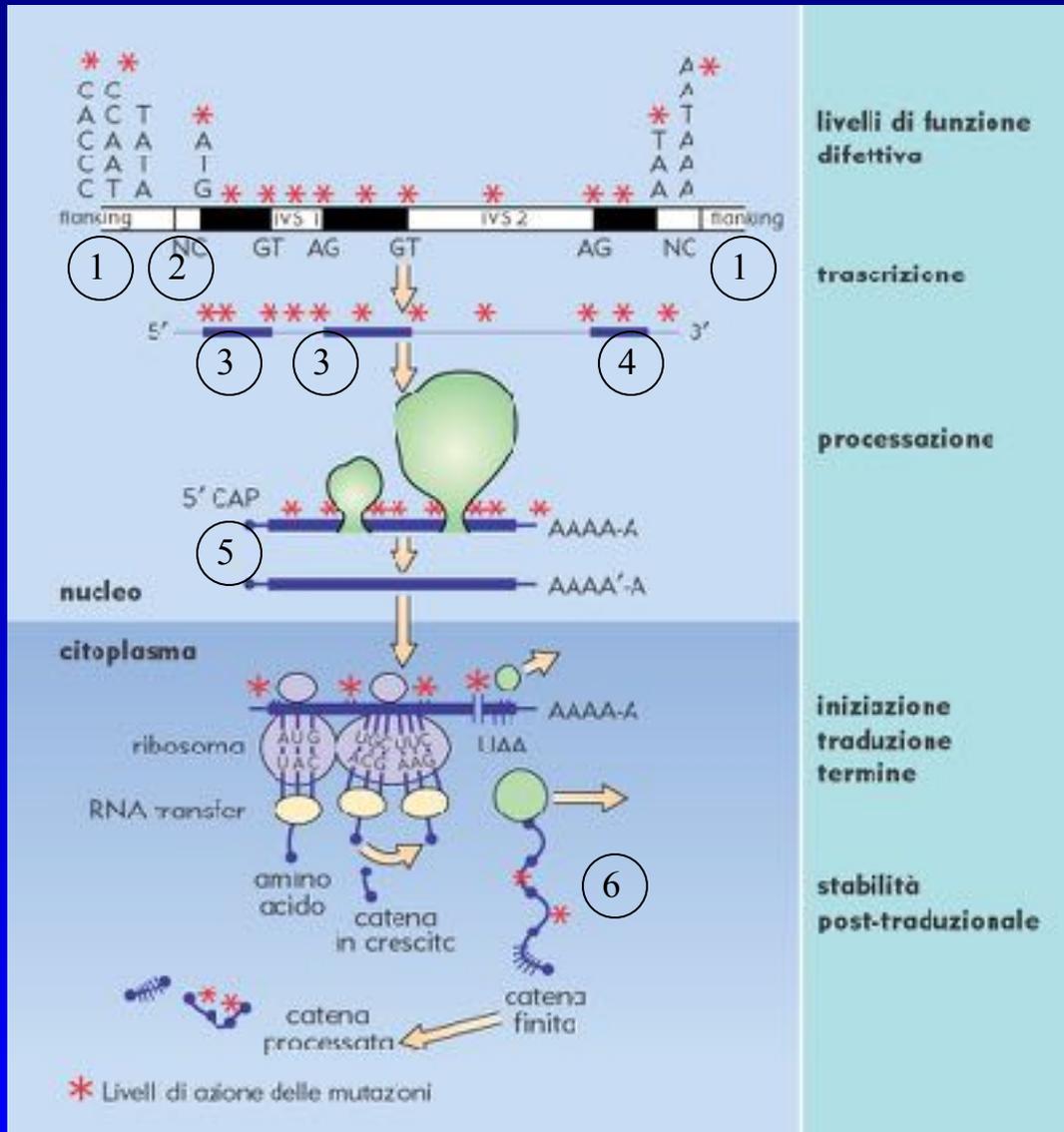
DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DELLA TALASSEMIA E DELLE EMOGLOBINOPATIE



TIPI DI EMOGLOBINA NELL'ADULTO NORMALE

EMOGLOBINA (%)	COMPOSIZIONE
HbA (96-97)	$\alpha_2\beta_2$
HbA ₂ (2-3)	$\alpha_2\delta_2$
HbF(0-1)	$\alpha_2\gamma_2$

MECCANISMI MOLECOLARI CHE PRODUCONO LE TALASSEMIE



- 1. Delezione genica (per lo più α Tal)**
- 2. Mutazione della regione "promoter"**
- 3. Anomalie dello splicing**
- 4. Mutazione del segnale di poliadenilazione**
- 5. Interruzione prematura (Mutazione non senso e frameshift)**
- 6. Emoglobine instabili**

ETEROGENEITA' DELLE β TALASSEMIE

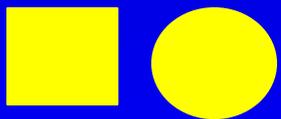
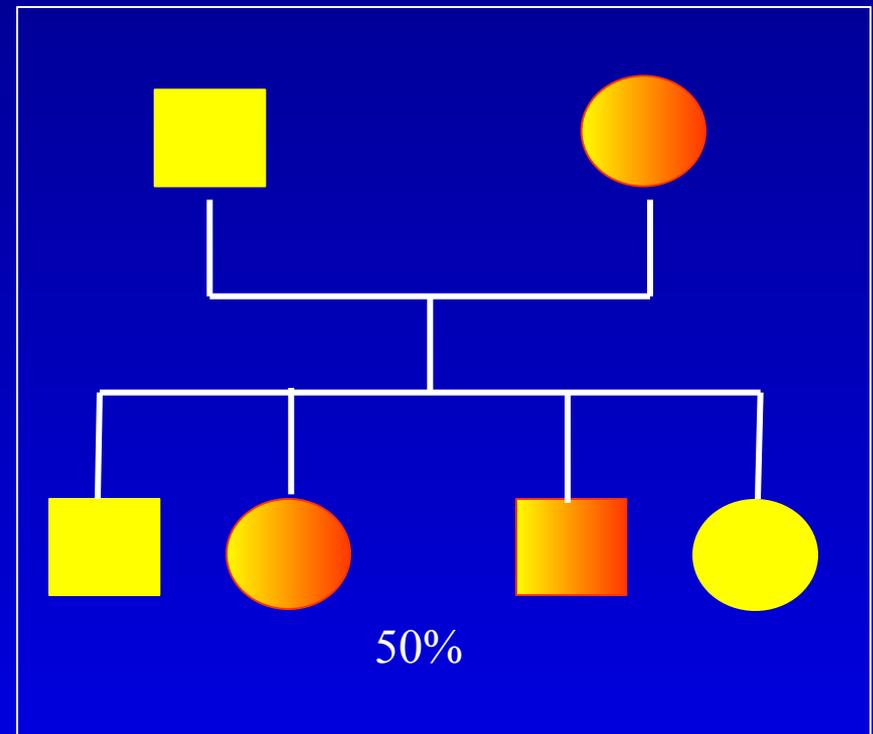
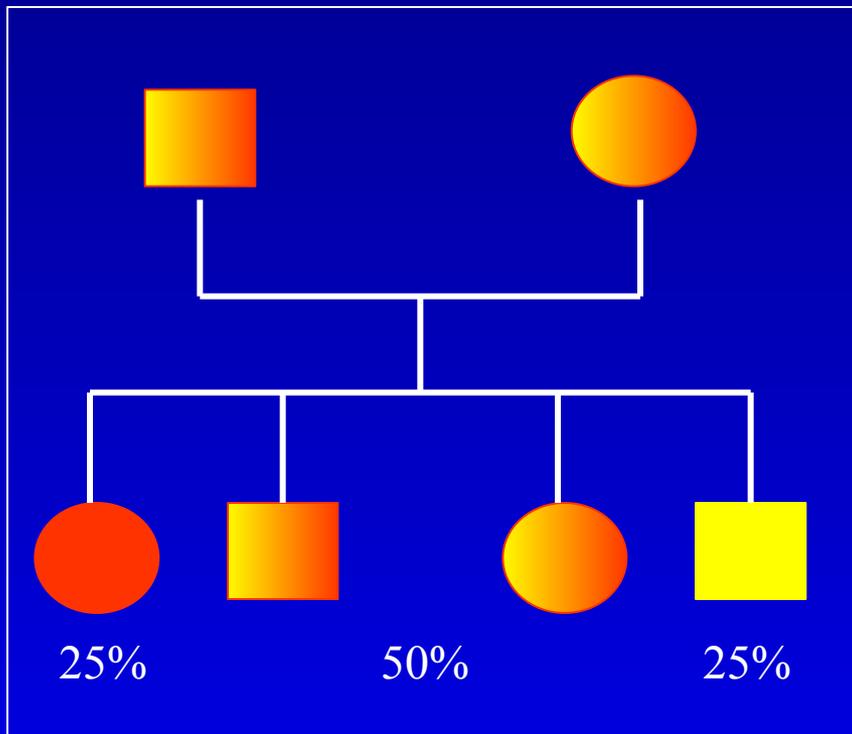
1. DIFFERENTI DIFETTI MOLECOLARI

2. DIFFERENTI ALLELI

3. DIFFERENTI GENOTIPI

4. DIFFERENTI FENOTIPI

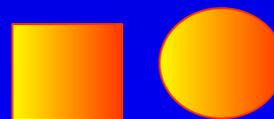
TRASMISSIONE DELLA BETA TALASSEMIA



Normale



Malato



Portatore
asintomatico

STATI CLINICO-EMATOLOGICI DELLA β TALASSEMIA

- 1. PORTATORE “ASINTOMATICO”
- TALASSEMIA MINOR o MINIMA
(MICROCITEMIA)**
- 2. TALASSEMIA INTERMEDIA**
- 3. TALASSEMIA MAIOR (MORBO DI
COOLEY)**

1.TALASSEMIA MINOR

eterozigosi

- 1.“Anemia” più frequente in Italia, con tipica diffusione in alcune zone (Italia meridionale, isole e zone del delta padano)**
- 2.Ridotta sintesi di catene β**
- 3.Diagnosi per lo più casuale, raramente moderati sintomi anemia dipendenti**
- 4.Importanza della diagnosi a scopo eugenetico**

1.TALASSEMIA MINOR-MINIMA

Eterozigosi

EMOCROMO

	NORMALE	β TALASSEMIA MINOR-MINIMA
Hb g/dL	15.0	10-15
Eritrociti x $10^6/\mu\text{L}$	5.000.000	6.000.000
HCT (%)	45	35
MCV (μ^3)	90	60
Elettroforesi Hb	Hb A ₂ < 3%	Hb A ₂ \geq 3%

PRINCIPALI GENOTIPI E FENOTIPI EMOGLOBINICI NELLA β TALASSEMIA MAIOR (MORBO DI COOLEY)

GENOTIPO HB	FENOTIPO HB
Omozigosi β tal ⁰	Prevalenza HbF HbA ₂ aumentata HbA assente
Omozigosi β tal ⁺	Prevalenza HbF HbA ₂ aumentata HbA presente
Omozigosi $\delta\beta$ -tal ⁰	Solo HbF
Omozigosi Hb Lepore	HbF + Hb Lepore
Doppia eterozigosi per i difetti su elencati	Variabile (sempre prevalente HbF)

PATOGENESI DELL'ANEMIA NEL MORBO DI COOLEY

1. Anemia grave per ridotta o assente sintesi delle catene globiniche β e quindi di HbA

1. Le catene α in eccesso precipitano nei precursori eritroidi causando eritroblastolisi endomidollare e ridotta sopravvivenza degli eritrociti circolanti

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY

ANEMIA

1. Rilievo, in genere entro i primi sei mesi di vita, di grave anemia con:

1. Pallore-colorito itterico

2. Splenomegalia: per iperplasia della polpa rossa secondaria all'esaltata eritrocateresi

3. Epatomegalia: per persistenza post fetale di mielopoiesi extramidollare e per alterazioni del circolo epato-splenico

4. Insufficienza cardiaca

2. Ritardato sviluppo somatico e sessuale

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY



Epato-splenomegalia ingravescenti

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY

ALTERAZIONI OSSEE

- 1. Secondarie all'iperplasia del tessuto emopoietico nelle ossa spugnose**
- 2. Alterazioni caratteristiche: facies simil-asiatica**
- 3. Alterazioni radiologiche caratteristiche (per es. cranio a spazzola, osteoporosi)**
- 4. Deformità articolari e prematura fusione delle epifisi**

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY



Deformazioni facciali

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY

SOVRACCARICO DI FERRO

Per:

1. Aumentato assorbimento di ferro

2. Carico emotrasfusionale

1. I sintomi si sviluppano soprattutto con l'età

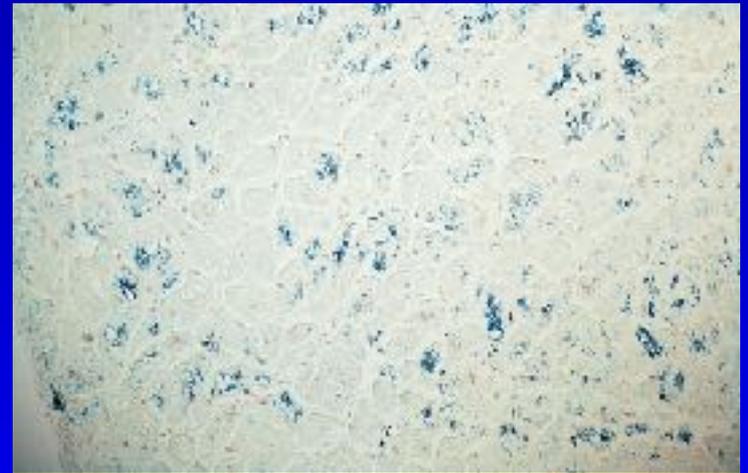
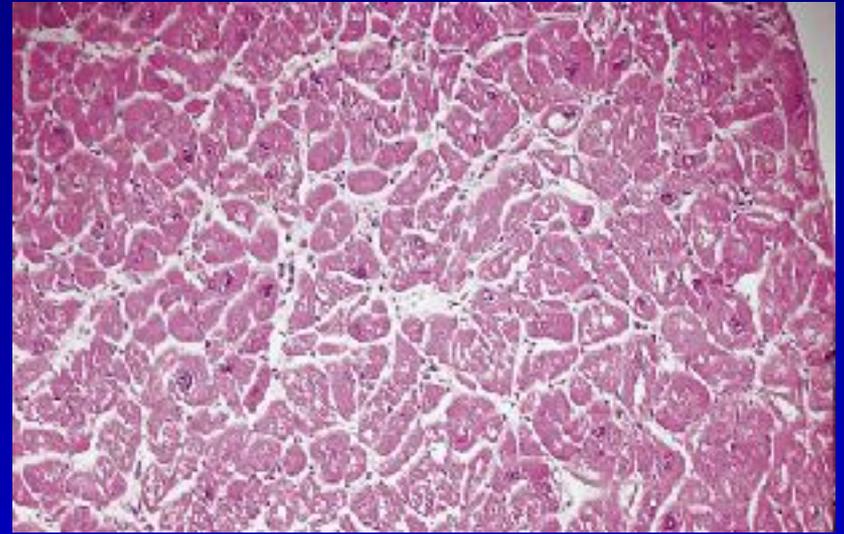
2. Organi bersaglio: fegato, cuore, ghiandole endocrine (pancreas, paratiroidi, gonadi, ipofisi, tiroide)

3. Quadri clinici più invalidanti: insufficienza cardiaca, diabete, cirrosi epatica

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY



Cardiomegalia in paziente con Morbo di Cooley e sovraccarico marziale

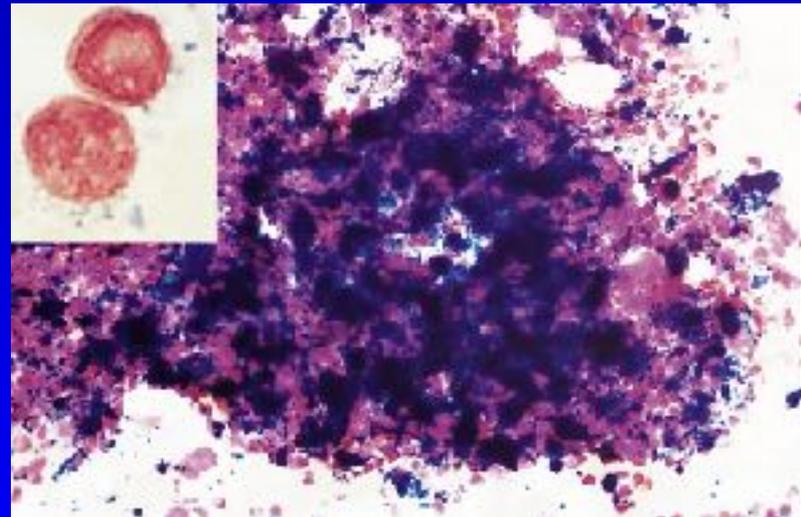
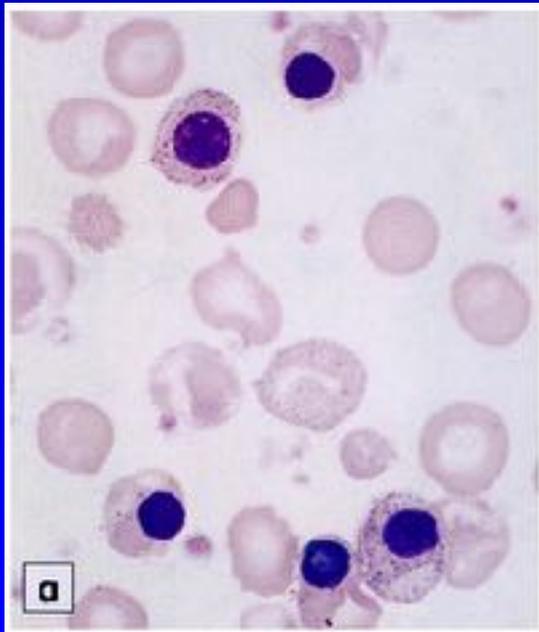
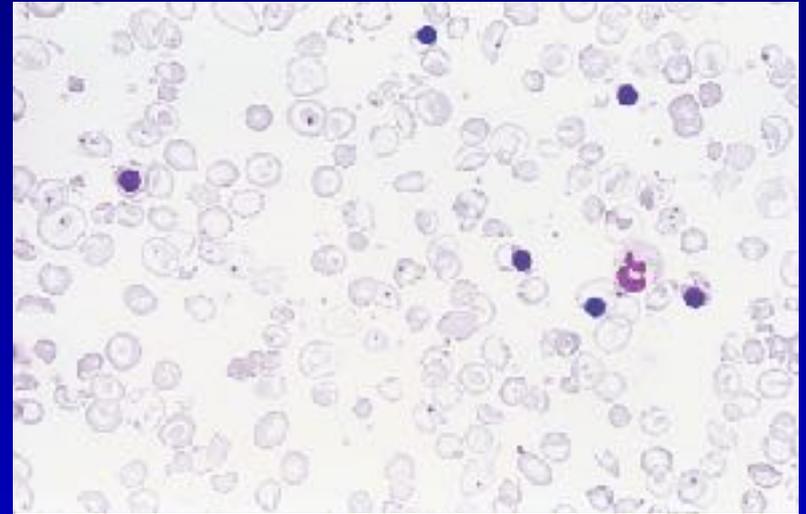
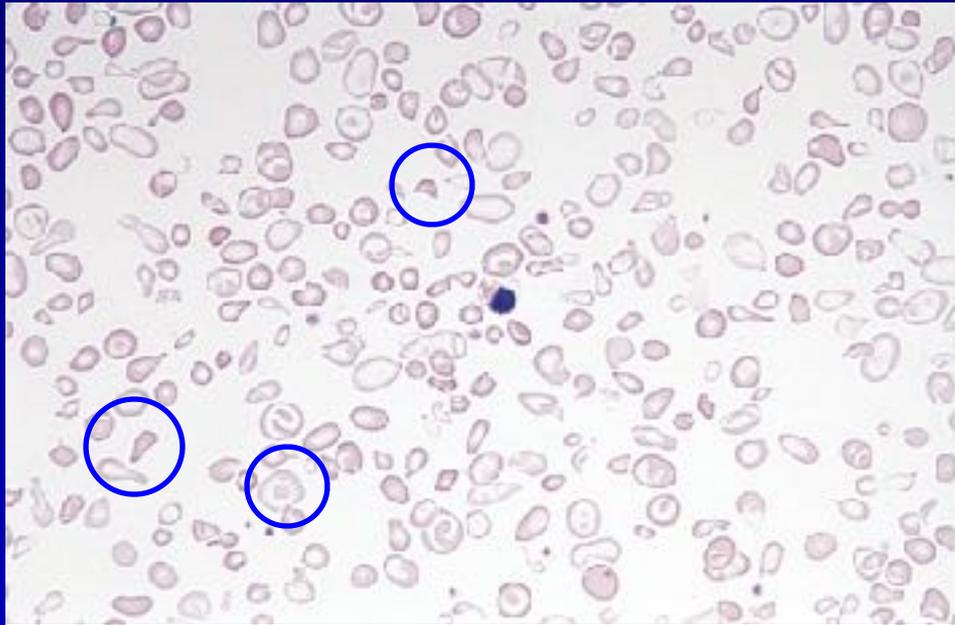


Sezioni post mortem di miocardio con depositi di ferro

LABORATORIO NEL MORBO DI COOLEY

- 1. Severa anemia (4-6 g/dL), ipocromica, microcitica, con marcata anisopoichilocitosi (schistociti, dacriociti e forme bizzarre) ed emazie a bersaglio**
- 2. Presenza di eritroblasti ortocromatici nel sangue periferico**
- 3. Leucociti e piastrine normali o ridotti per sequestro splenico**
- 4. Mielobiopsia: iperplasia eritroblastica con eritropoiesi inefficace, aumento ferro emosiderinico**
- 5. Prevalenza di HbF (pone la diagnosi definitiva)**
- 6. Iperbilirubinemia indiretta (4-8 mg/100 ml)**
- 7. LDH aumentato**

- 8. Sideremia e ferritinemia aumentate**



TERAPIA DEL MORBO DI COOLEY

- 1.Terapia trasfusionale (target: Hb > 10.5-11 g/dL)**
- 2.Terapia chelante del ferro: desferrioxamina e chelanti orali**
- 3.Splenectomia**
- 4.Trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche**
- 5.Terapia genica ?**

TRAGUARDO DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE

1. Attività normale

2. Accrescimento normale

3. Riduzione iperplasia midollare



prevenzione delle alterazioni scheletriche

4. Riduzione dell'ipervolemia



minor sovraccarico cardiaco

5. Riduzione della splenomegalia e del

conseguente ipersplenismo

PREVENZIONE DEL MORBO DI COOLEY

1. Diagnosi delle condizioni di eterozigosi

2. Educazione

3. Diagnosi prenatale

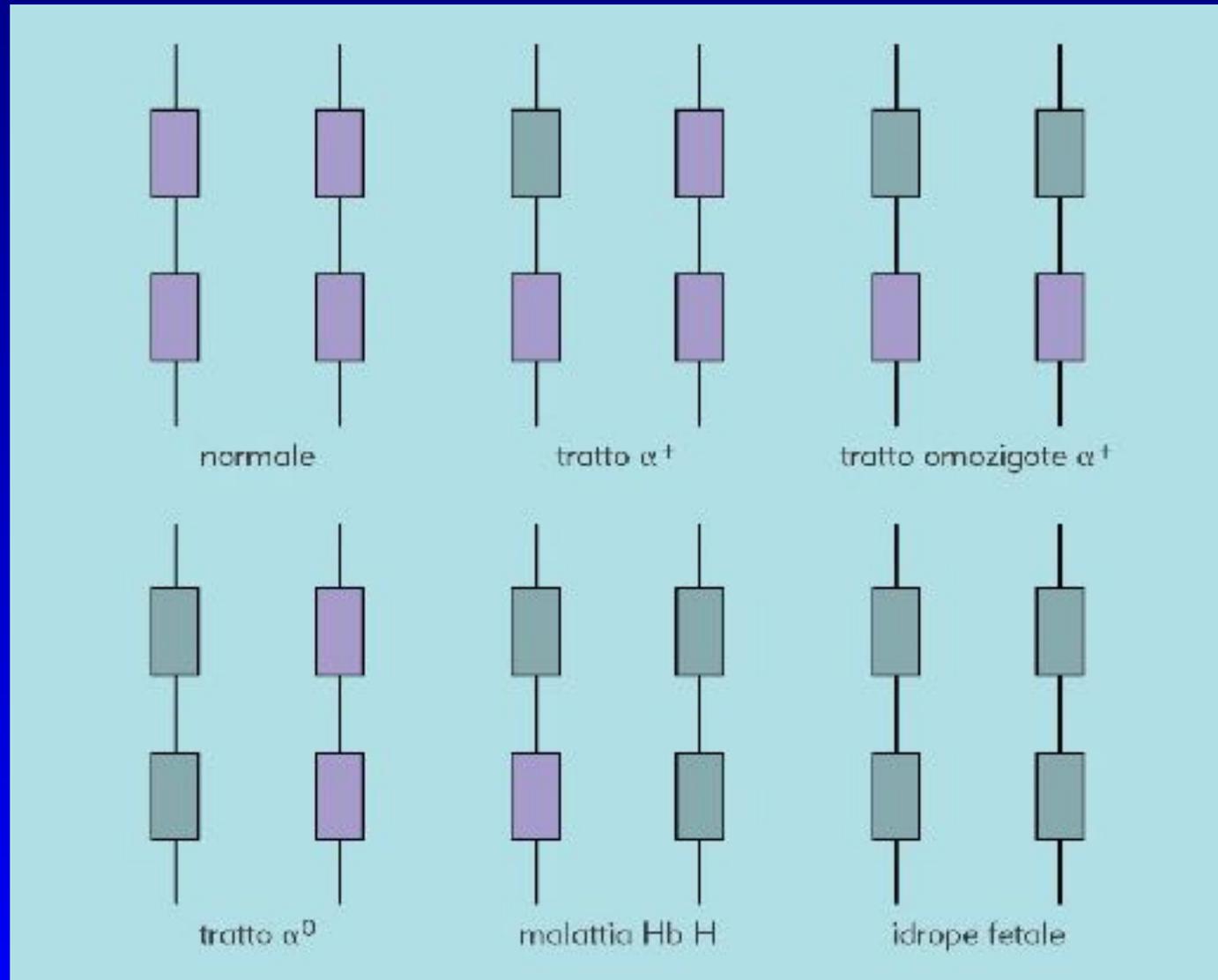
β TALASSEMIA INTERMEDIA

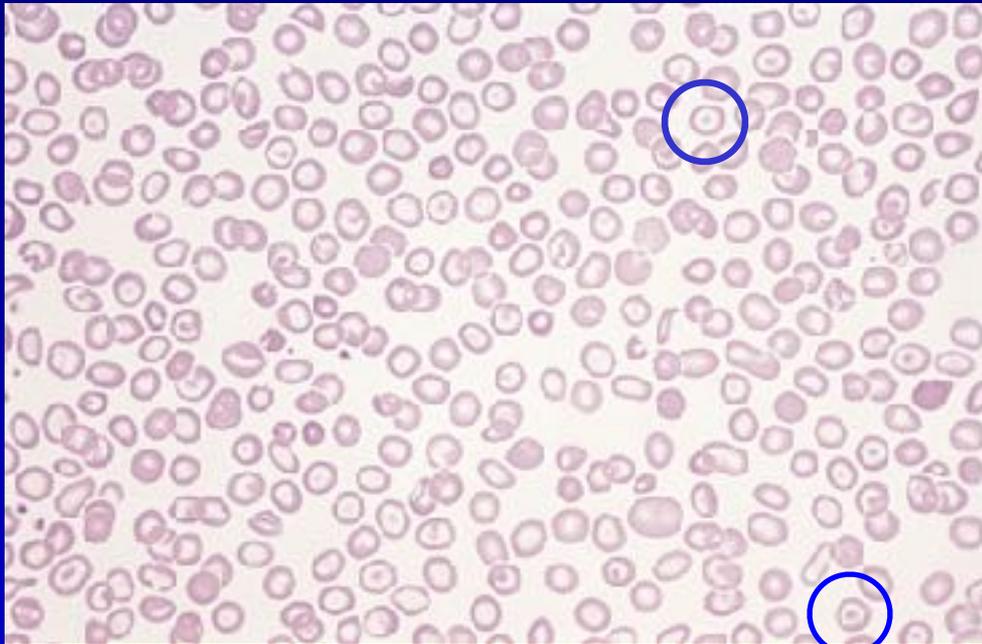
1. Omozigosi per difetti minori
2. Doppie eterozigosi
3. Minor difetto sintesi Hb
4. Meno eritropoiesi inefficace
5. Minor necessità di terapia trasfusionale
6. Meno complicazioni

α TALASSEMIE

- 1. Diffuse prevalentemente nel Sud-Est asiatico**
- 2. Quadri clinico-ematologici variabili a seconda del grado di riduzione nella produzione delle catene α**
- 3. Se mancano 1-2 geni α :**
 - 1. quadro clinico sovrapponibile a β talassemia minor.**
 - 2. Hb Bart (γ_4) alla nascita 5-10%, Hb normale in età adulta (diagnosi di esclusione)**
- Se mancano 3-4 geni α :**
 - idrope fetale (80% Hb Bart): incompatibile con la vita**
 - malattia da HbH (β_4). Severa anemia ipocromica, microcitica, con componente emolitica, splenomegalia.**

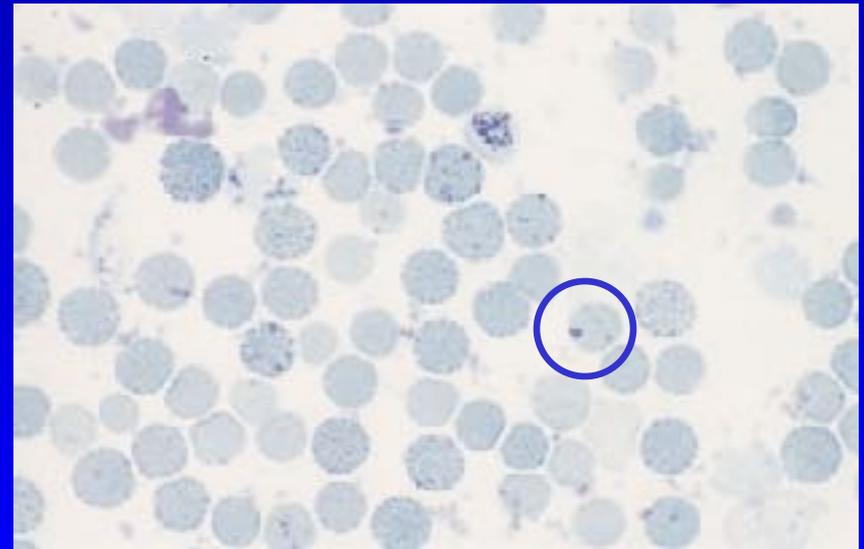
DIFFERENTI TIPI DI α TALASSEMIE





Malattia da HbH: reticulociti e eritrociti con aggregati di catene α

Talassemia α : Ipocromia, microcitosi, cellule bersaglio e poichilocitosi



ANEMIA FALCIFORME

- **HbS: sostituzione nell'aminoacido 6 delle catene β acido glutamico \longrightarrow valina**
- **Le molecole di Hb in condizioni di deossigenazione polimerizzano e precipitano nell'eritrocita, deformandolo a forma di falce**
- **Sintomi clinici prevalentemente in caso di omozigosi legati a :**
 - **Anemia emolitica cronica**
 - **Asplenia (infarti splenici)**
 - **Fenomeni vaso-occlusivi piccoli e grossi vasi (crisi dolorose, danno d'organo). Causa più importante di morbilità e mortalità.**
- **Diagnosi microscopica e con elettroforesi Hb**
- **Terapia delle crisi dolorose, ipertrasfusionale e citotossici (idrossiurea)**

STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO IN ANEMIA FALCIFORME

