

Kevin HM Kuo



Hematology



Fast Facts per pazienti

Alfa talassemia

Karger 

HEALTHCARE



Innanzitutto, i fatti...

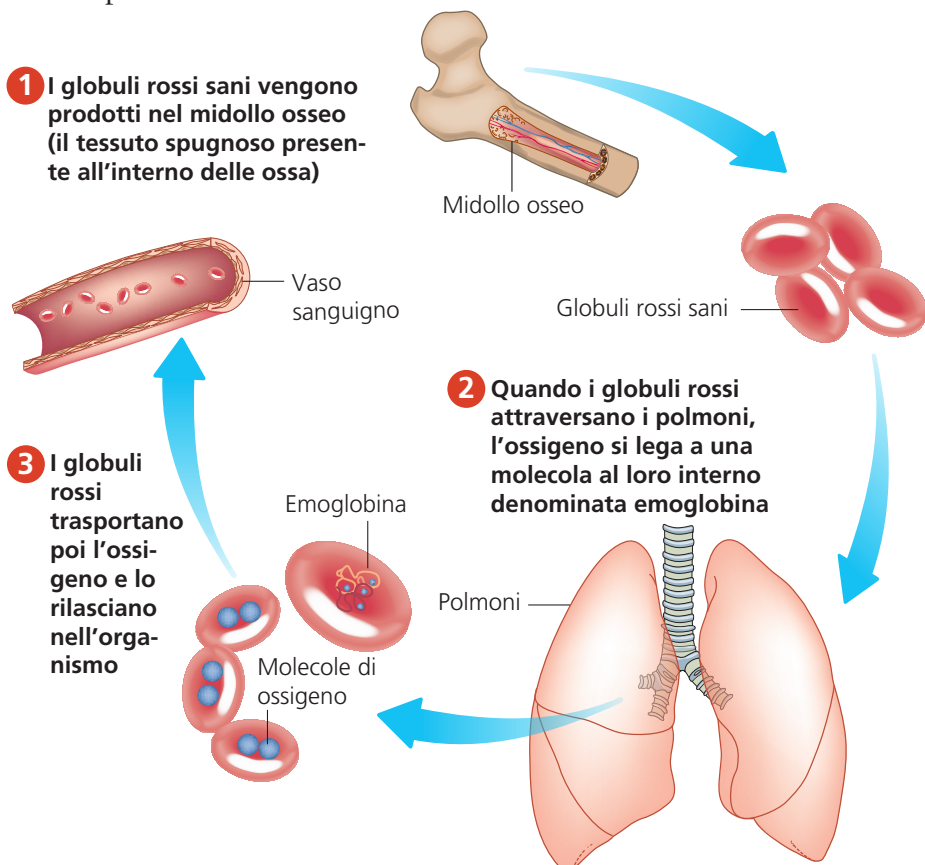
- 1 L'alfa talassemia (AT) è una malattia congenita del sangue, che si manifesta quando si eredita una mutazione genica da entrambi i genitori.
- 2 Chi eredita una mutazione genica da uno solo dei genitori è un portatore della malattia, ma non ne è affetto. Se anche il/la partner è portatore/portatrice, sussiste la possibilità di avere un figlio con AT.
- 3 La AT è più comune nelle persone i cui antenati provengono dal Sud-Est e Sud asiatico, dall'Africa, dal Medio Oriente e dal bacino del Mediterraneo. In Italia, la talassemia alfa è più comune in regioni come la Sardegna e la Sicilia.
- 4 Nella AT sono coinvolte due coppie di geni e si possono avere una, due, tre o quattro mutazioni. Le mutazioni possono essere di diverso tipo, cioè il gene può essere assente o danneggiato.
- 5 La gravità della AT dipende dal numero e dal tipo di mutazioni presenti nella singola persona.
- 6 Senza trattamento, la AT major (quattro mutazioni) è in genere fatale prima o poco dopo la nascita. Questa malattia persiste per tutta la vita, ma al giorno d'oggi, con la terapia, è possibile gestirla.

Questo opuscolo è stato realizzato per aiutarla a comprendere la AT, in modo da poter discutere della malattia e del relativo trattamento con l'équipe medica.

Cos'è l'alfa talassemia?

La talassemia è una malattia congenita che colpisce i **globuli rossi**. Si distinguono due tipi principali di talassemia: l'alfa talassemia (AT) e la beta talassemia (BT). Questo opuscolo si occupa della AT.

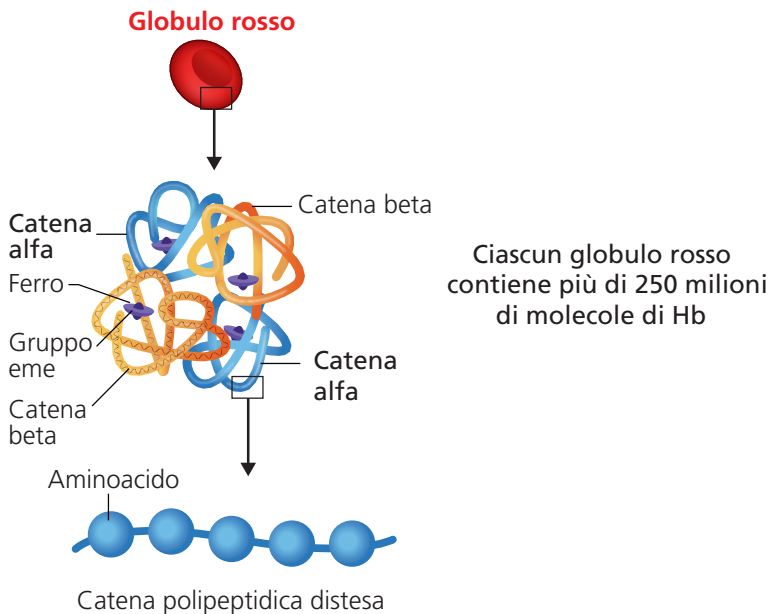
Nella AT, l'organismo non è in grado di sintetizzare quantità sufficienti di **emoglobina** (Hb) normale e il numero di globuli rossi è troppo basso. La Hb è una proteina presente nei globuli rossi che è responsabile del trasporto dell'ossigeno in tutto il corpo.



Perché l'emoglobina è difettosa?

La Hb è la proteina presente nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno dai polmoni ai tessuti di tutto il corpo. Anche l'anidride carbonica viene trasportata dalla Hb, in direzione opposta, dai tessuti ai polmoni. La Hb contribuisce al mantenimento della forma dei globuli rossi.

La Hb normale dell'adulto è composta da quattro catene proteiche: due catene alfa e due catene beta. Nella AT, l'organismo produce catene alfa anomale o ne produce una quantità insufficiente e, quindi, non è presente abbastanza Hb normale.



Quando la quantità di globuli rossi normali e di Hb normale è insufficiente, l'ossigeno non raggiunge i tessuti del corpo e ci si può sentire deboli e stanchi e avere difficoltà a respirare. Questa condizione è denominata **anemia**. L'anemia può essere lieve o grave. Un'anemia grave può danneggiare gli organi ed essere fatale.

Quali sono le cause della AT e chi colpisce?

La AT è una **malattia genetica**. Ciò significa che è causata da una variazione (**mutazione**) in uno o più **geni**. Sono possibili diversi tipi di mutazioni: alcune portano alla mancanza totale di catene alfa della Hb, altre a una produzione ridotta di catene alfa.

La AT è più comune in alcune parti del mondo in cui la malaria è, o è stata, un problema (ad esempio il Medio Oriente, il Nordafrica, l'India, il Sud-Est asiatico e il bacino del mediterraneo) e nelle persone i cui antenati provengono da queste regioni. Questo perché le mutazioni geniche che causano la AT conferiscono anche una certa protezione dalla malaria. In Italia, la talassemia alfa è più comune in regioni come la Sardegna e la Sicilia, a causa della prevalenza storica di condizioni favorevoli alla malaria.

Con il passare del tempo, la percentuale di persone con mutazione AT all'interno della popolazione è aumentata e, con i flussi migratori in tutto il mondo, la AT è diventata più comune anche in altre regioni.

Le mie domande

Prenda nota di tutte le sue domande sulle cause della AT, per discuterne con il medico.

Tipi di AT

Il tipo di AT e i suoi effetti dipendono dai seguenti fattori:

- da quanti e quali geni presentano mutazioni
- dalla combinazione dei geni che presentano mutazioni
- se i geni affetti sono completamente assenti oppure danneggiati.

Quattro tipi di AT

Portatore silente. I risultati delle analisi del sangue sono in genere normali. Spesso non si hanno sintomi, ma si può trasmettere il gene danneggiato ai propri figli.

Alfa talassemia minor/tratto alfa talassemico. Si può avere una lieve anemia con globuli rossi piccoli, che può essere scambiata per anemia da carenza di ferro. I geni alterati sono due.

AT con emoglobina H (HbH). Solo un gene alfa è funzionante. Si può avere un'anemia moderata o grave. Il rischio di avere un figlio con AT major è maggiore.

Alfa talassemia major. Tutti e quattro i geni sono assenti. Ne deriva un'anemia grave. Nella maggior parte dei casi, i bambini affetti da questa malattia muoiono prima della nascita se non ricevono un trattamento in utero.

Per maggiori informazioni sui geni e sull'ereditarietà genetica, si rimanda alla pagina 6.

Il mio tipo di AT

*Chieda al medico che tipo di AT ha.
Lo annoti qui.*

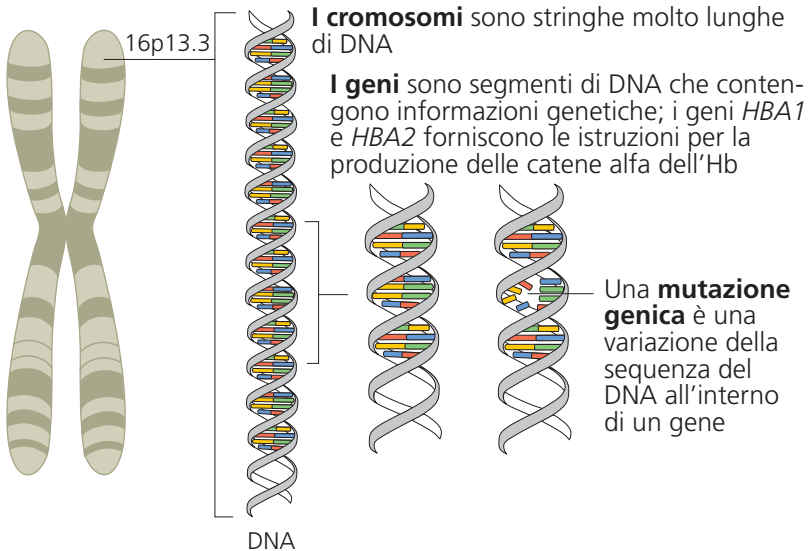
Per maggiori informazioni sulle mutazioni geniche, vedere a pagina 7.

Geni ed ereditarietà genetica

I geni si trovano sui **chromosomi**. Ogni cellula del corpo umano ha 23 coppie di cromosomi, cioè 46 cromosomi in totale. Ogni cromosoma ha da 55 a 20000 geni.

Anche i geni sono presenti in coppie. Una copia viene ereditata dalla madre e l'altra copia dal padre. Una coppia di geni si trova su una coppia di cromosomi (un gene su ciascun cromosoma). Ciascuna coppia di geni contiene il codice necessario per produrre una singola proteina. Le proteine sono catene formate da una sorta di mattoncini chimici denominati **aminoacidi** e sono essenziali per il funzionamento dell'organismo.

Nel complesso, i geni contengono le informazioni per la crescita, lo sviluppo e le funzioni di tutto l'organismo.



Quali geni sono interessati?

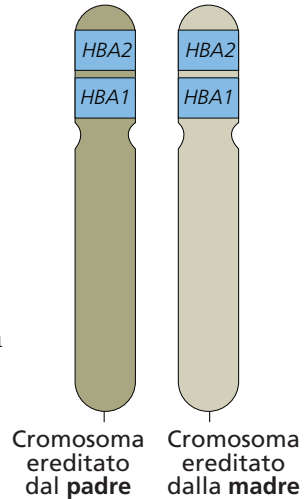
La sintesi delle catene alfa della Hb è controllata da due coppie di geni: *HBA1* e *HBA2*. I codici che contengono sono identici.

Ogni persona eredita una copia di ciascun gene dal padre e l'altra dalla madre. Ciò significa che vi sono quattro copie di geni che possono potenzialmente causare la AT:

- Due geni *HBA1*
- Due geni *HBA2*.

Mutazioni geniche delezionali e non delezionali. Nella AT sono possibili due tipi importanti di mutazioni geniche.

- Se un gene manca del tutto, si parla di **talassemia delezionale**.
- Se un gene non manca, ma è danneggiato, si parla di **talassemia non delezionale**. Le mutazioni non delezionali tendono a causare sintomi più gravi rispetto alle mutazioni delezionali.

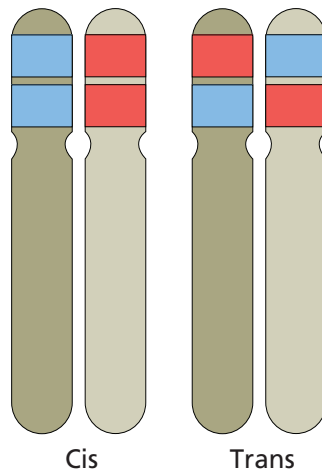


Sede delle mutazioni geniche.

Se sono presenti due mutazioni, i geni assenti o danneggiati possono trovarsi sullo stesso cromosoma.

In questo caso, le mutazioni vengono denominate "cis". Nelle sue annotazioni, questa condizione può essere indicata come aa/--.

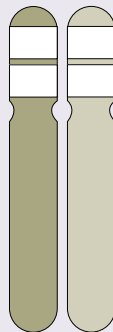
Si può anche avere una mutazione su ciascun cromosoma. In questo caso, le mutazioni vengono denominate "trans". Nelle sue annotazioni, questa condizione può essere indicata come a-/a-.





Chieda al medico...

di indicare il numero e la posizione delle sue mutazioni.



Perché è importante saperne di più sulla mia malattia?

Se è in gravidanza o sta pianificando una gravidanza, è importante che capisca bene la sua malattia genetica. In questo modo sarà meglio informata sui rischi per il nascituro.

È importante che i genitori sappiano se le mutazioni si trovano sullo stesso cromosoma o su cromosomi differenti.

Chieda informazioni al medico sulle sue mutazioni e le annoti nel campo riportato in cima alla pagina.

Alle pagine seguenti vengono spiegate più in dettaglio le diverse mutazioni e il loro possibile significato per lei e la sua famiglia.

Una mutazione genica Vedere a **Pagina 9**

Due mutazioni geniche Vedere a **Pagina 10**

Tre mutazioni geniche Vedere a **Pagina 14**

Quattro mutazioni geniche Vedere a **Pagina 20**

Una mutazione genica

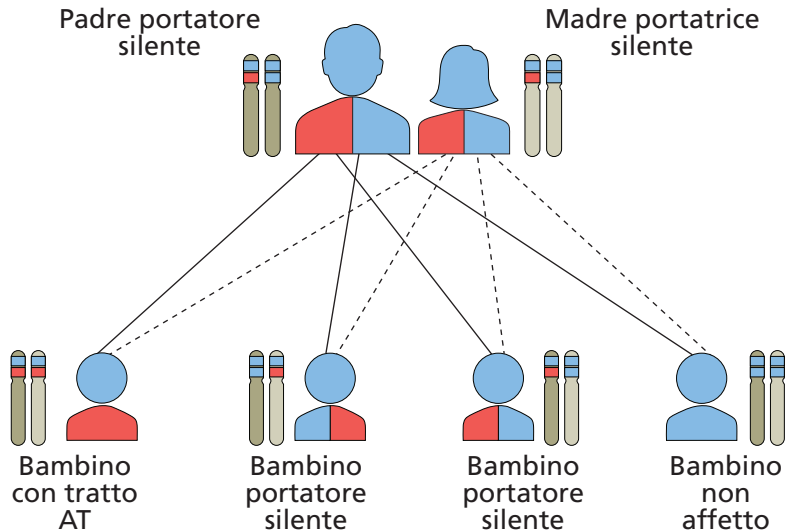
Chi ha una sola mutazione genica della AT è definito **portatore silente**. Questa condizione è anche denominata **AT minima**.

Cosa significa?

Non si avrà alcun segno di AT e nessun problema di salute ad essa associato.

Se si è un portatore e si ha un figlio con una persona anch'essa portatrice, per ogni gravidanza si ha:

- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino abbia il tratto AT (due mutazioni, vedere pagina 9)
- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino sia un portatore silente (una mutazione)
- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino non abbia alcuna mutazione.



Molto raramente, e solo con determinati tipi di mutazioni, è possibile avere un figlio con AT.

Due mutazioni geniche

Chi ha due mutazioni geniche ha il **tratto AT**, una condizione denominata anche **AT minor**.

Cosa significa?

La maggior parte delle persone con due mutazioni geniche non ha gravi problemi di salute dovuti alla AT, tranne una lieve **anemia** (un numero ridotto di globuli rossi normali). L'anemia può causare stanchezza, in particolare dopo uno sforzo fisico (vedere pagina 29).

Al microscopio, i globuli rossi appaiono più piccoli del solito. Nel linguaggio medico, la presenza di globuli rossi piccoli è denominata **microcitosi**. Le cellule hanno questo aspetto a causa della carenza di Hb.

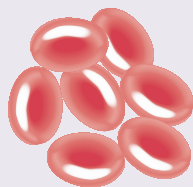


IMPORTANTE: Se è anemico/a, si accerti che il suo medico sappia che ha il tratto AT (oppure, se non sono stati condotti test, che la talassemia è presente nella sua famiglia). Se il medico non è a conoscenza di questo fatto, potrebbe prescrivere un integratore di ferro contro l'anemia; chi ha la AT non deve invece ricevere ferro, perché potrebbe sviluppare un "sovraccarico di ferro", che è nocivo (vedere pagina 33).



Termini utilizzati comunemente

Microcitosi è il termine utilizzato per descrivere i globuli rossi particolarmente piccoli.



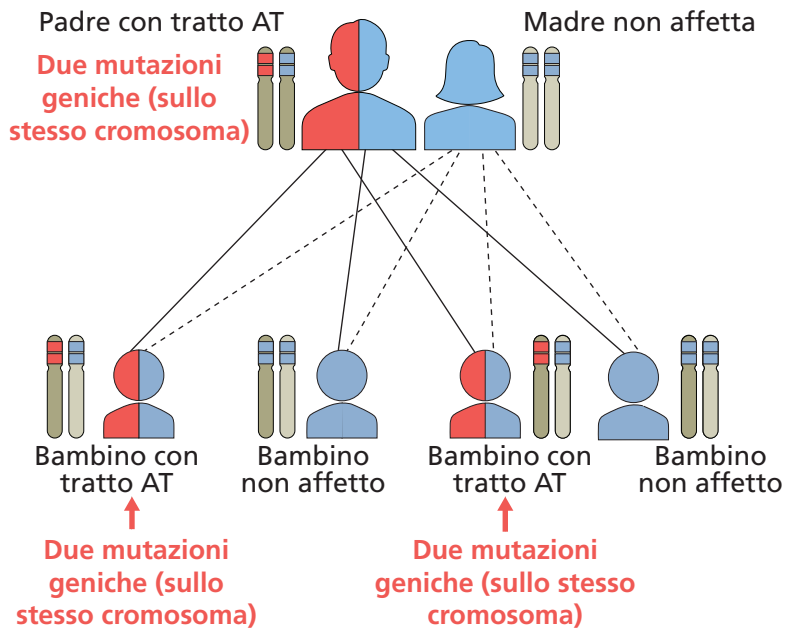
Globuli rossi normali



Globuli rossi microciticici

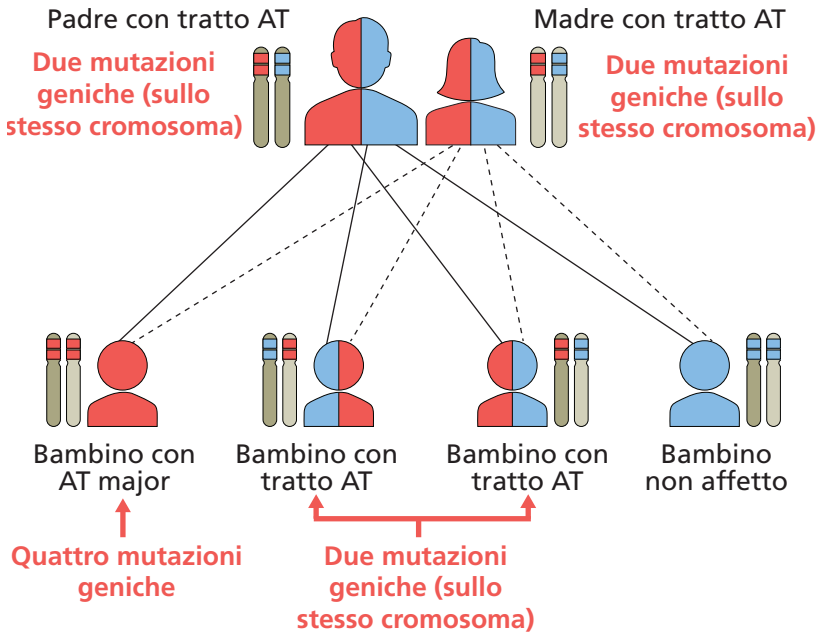
Se un genitore ha due mutazioni sullo stesso cromosoma e l'altro genitore non ha alcuna mutazione, per ogni gravidanza si ha:

- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino abbia il tratto AT (due mutazioni)
- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino non abbia alcuna mutazione.

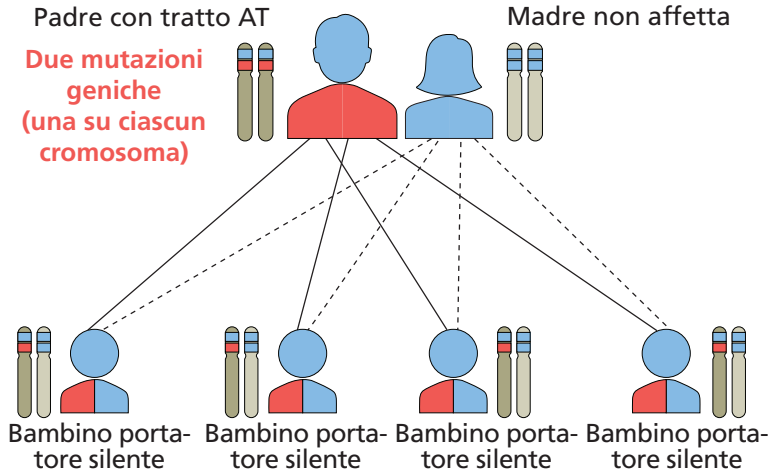


Se entrambi i genitori hanno due mutazioni sullo stesso cromosoma, per ogni gravidanza si ha:

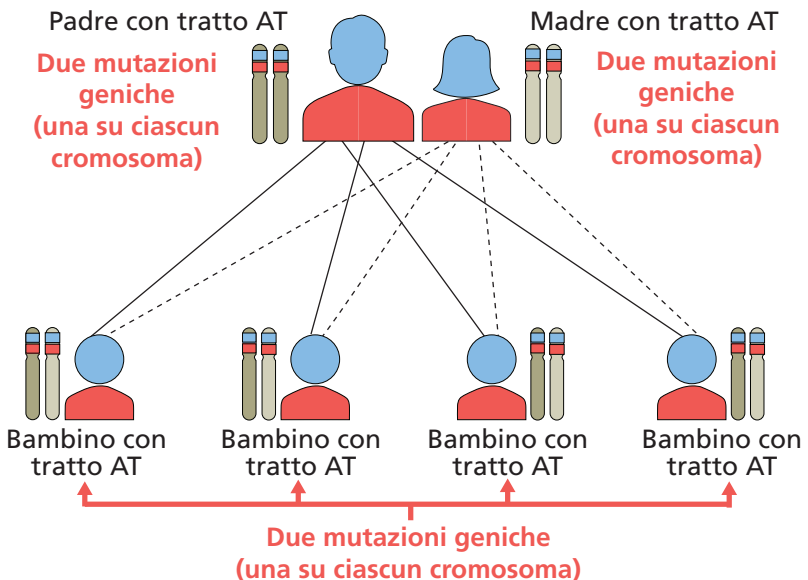
- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino abbia la AT major (quattro mutazioni)
- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino abbia il tratto AT, con due mutazioni sullo stesso cromosoma
- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino non abbia alcuna mutazione.



Se un genitore ha mutazioni su ciascun cromosoma e l'altro genitore non ha alcuna mutazione, tutti i figli saranno portatori.



Se entrambi i genitori hanno mutazioni su ciascun cromosoma, tutti i figli avranno il tratto AT.



Tre mutazioni geniche

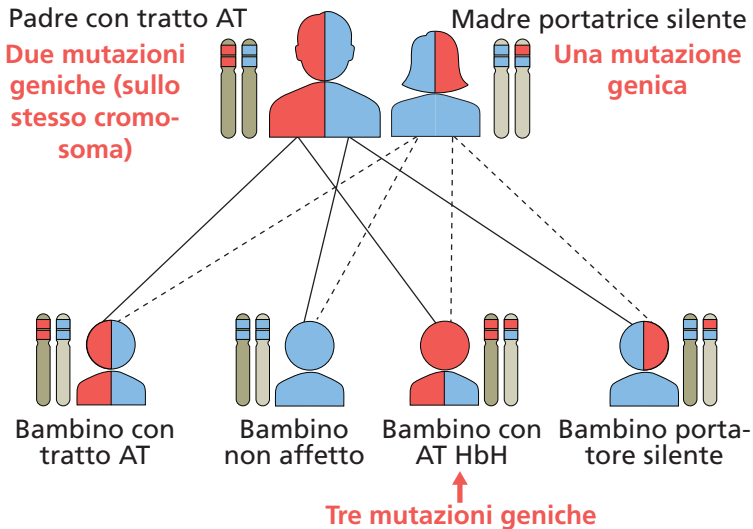
Se ha tre mutazioni, ha la **AT con emoglobina H (AT HbH)**.

Cosa significa?

I sintomi e le complicanze dipendono dal tipo delle mutazioni.

Nelle persone con **HbH non delezionale**, la malattia è in genere più grave rispetto alle persone con geni AT mancanti (**HbH delezionale**).

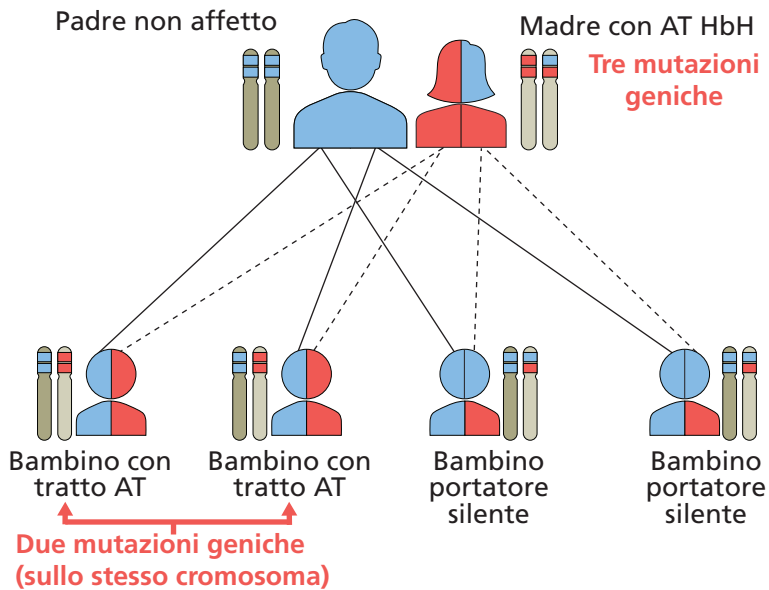
Si potrà avere solo una lieve anemia, oppure un'anemia talmente grave da richiedere **trasfusioni di sangue** regolari fin da giovani.



Qual è il rischio per i miei figli?

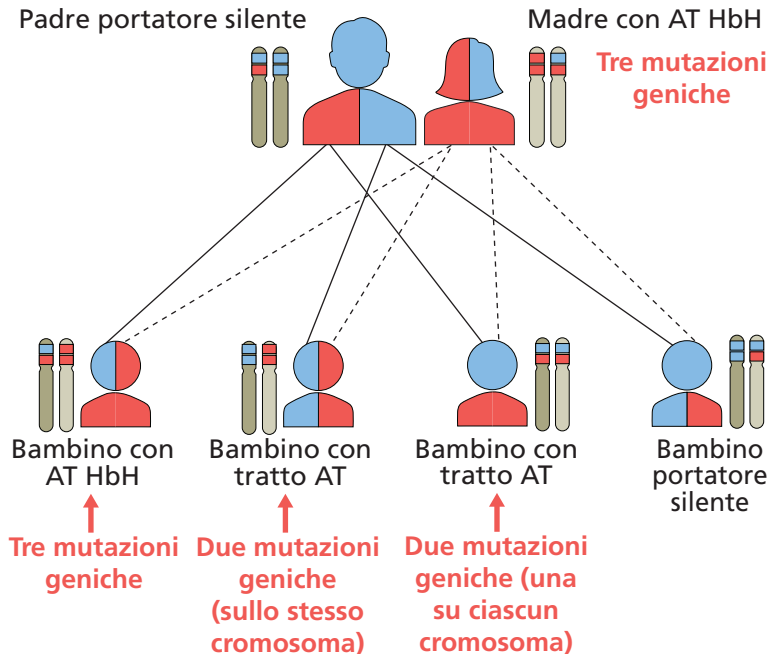
Se un genitore ha tre mutazioni geniche e l'altro genitore non ha alcuna mutazione, per ogni gravidanza si ha:

- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino sia un portatore (una mutazione)
- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino abbia il tratto AT (due mutazioni sullo stesso cromosoma)



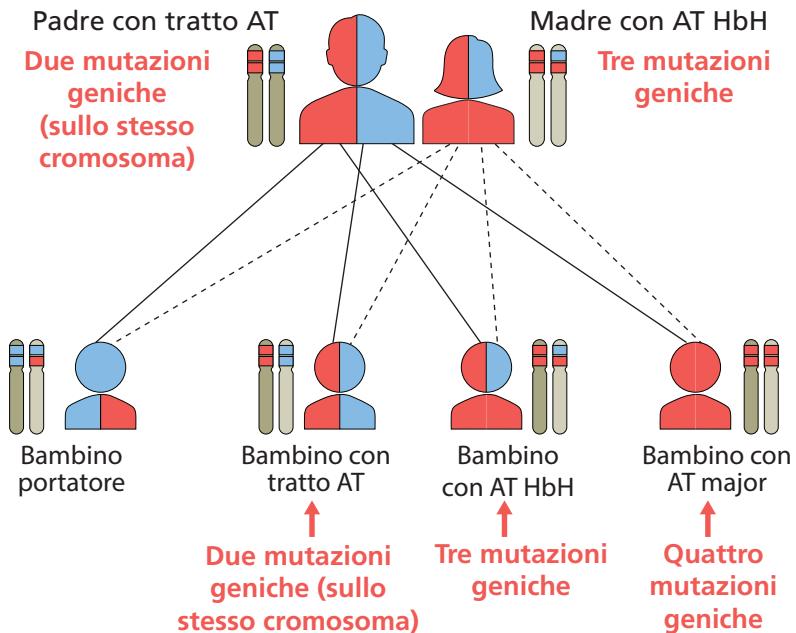
Se un genitore ha tre mutazioni geniche e l'altro genitore ha una mutazione, per ogni gravidanza si ha:

- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino sia un portatore (una mutazione)
- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino abbia il tratto AT (due mutazioni)
- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino abbia la AT HbH (tre mutazioni)



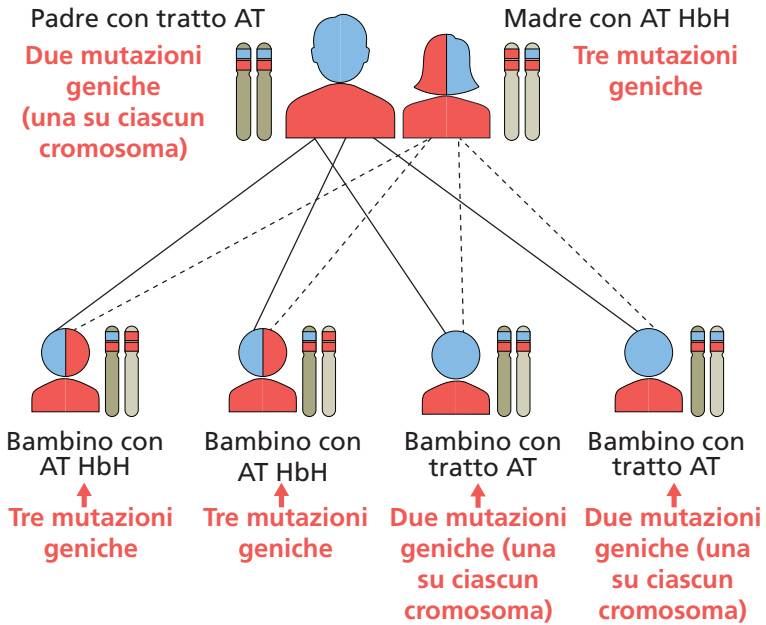
Se un genitore ha tre mutazioni geniche e l'altro genitore ha due mutazioni sullo stesso cromosoma, per ogni gravidanza si ha:

- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino sia un portatore (una mutazione)
- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino abbia il tratto AT (due mutazioni sullo stesso cromosoma)
- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino abbia la AT HbH (tre mutazioni)
- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino abbia la AT major (quattro mutazioni)



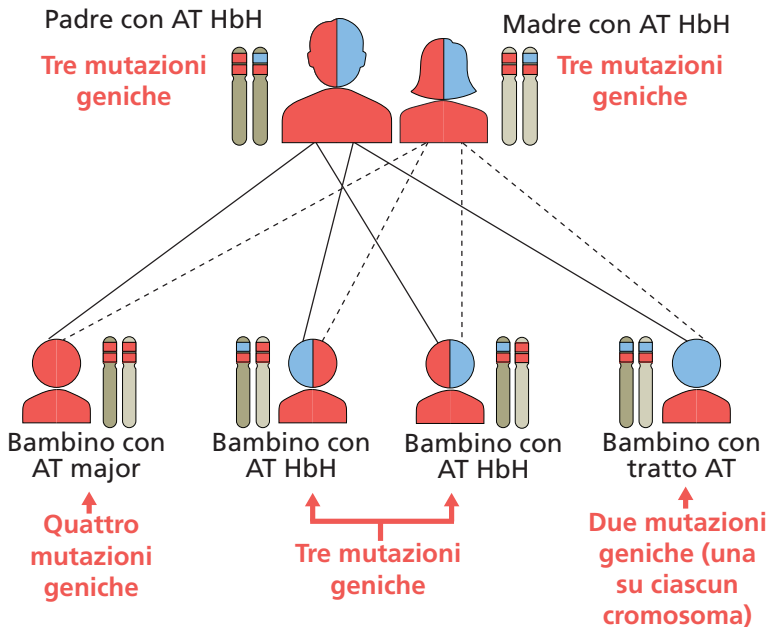
Se un genitore ha tre mutazioni geniche e l'altro genitore ha due mutazioni, una su ciascun cromosoma, per ogni gravidanza si ha:

- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino abbia il tratto AT (due mutazioni, una su ciascun cromosoma)
- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino abbia la AT HbH (tre mutazioni)



Se entrambi i genitori hanno tre mutazioni geniche,
per ogni gravidanza si ha:

- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino abbia il tratto AT (due mutazioni sullo stesso cromosoma)
- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino abbia la AT HbH (tre mutazioni)
- 1 probabilità su 4 (25%) che il bambino abbia la AT major (quattro mutazioni)



Quattro mutazioni geniche

Chi ha quattro mutazioni geniche, non ha geni in grado di produrre correttamente le catene alfa. Questa condizione è denominata **AT major** o **malattia con Hb Barts**. Questa è la forma più grave di AT.

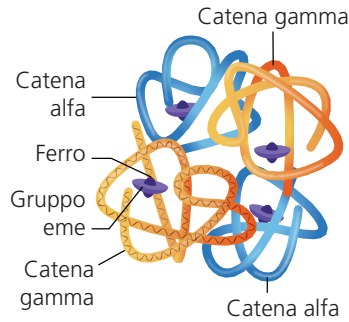
Cosa significa?

Durante lo sviluppo del bambino nell'utero, il primo tipo di Hb prodotta è denominato **Hb embrionale**; questa Hb non contiene catene alfa. Entro le 16 settimane, il bambino inizia a produrre un altro tipo di Hb, denominata **Hb fetale**, che ha bisogno delle catene alfa.

Se un bambino ha quattro mutazioni geniche, non è in grado di produrre catene alfa e quindi di produrre la Hb fetale. Al posto della Hb fetale viene prodotta una Hb denominata Hb Barts. Il bambino avrà una grave anemia e senza trattamento morirà prima di nascere. Nel linguaggio medico, questa condizione è denominata "**idrope fetale**" (o semplicemente "idrope").

Il bambino potrà eventualmente ricevere trasfusioni di globuli rossi all'interno dell'utero (**trasfusione intrauterina**), che aumentano notevolmente la probabilità di sopravvivenza fino alla nascita. Il rischio di parto prematuro rimane comunque alto.

Anche la salute della madre verrà strettamente monitorata durante la gravidanza. L'équipe medica farà tutto il possibile per ridurre il rischio di complicanze per la madre e il bambino.

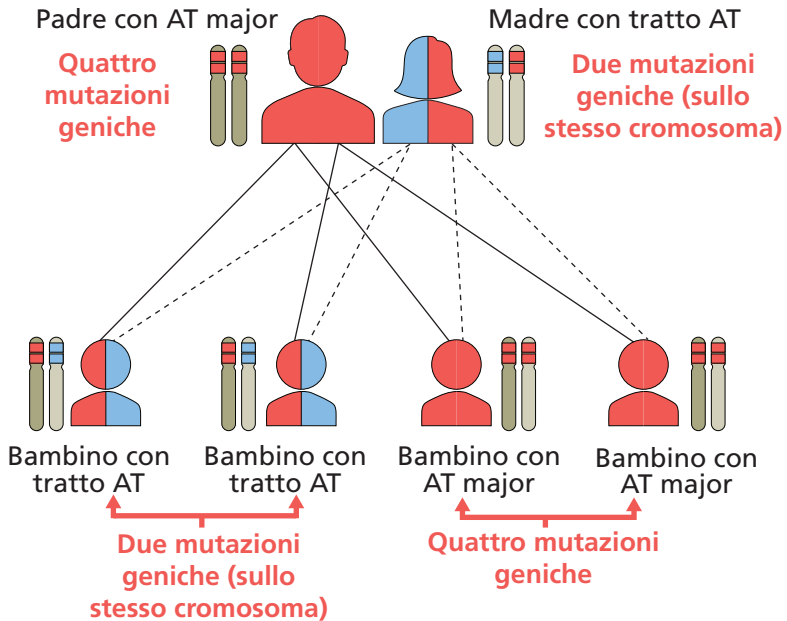


L'Hb fetale è costituita da catene Hb alfa e gamma; se non possono essere prodotte catene alfa, quattro catene gamma formano un'emoglobina anomala denominata Hb Barts

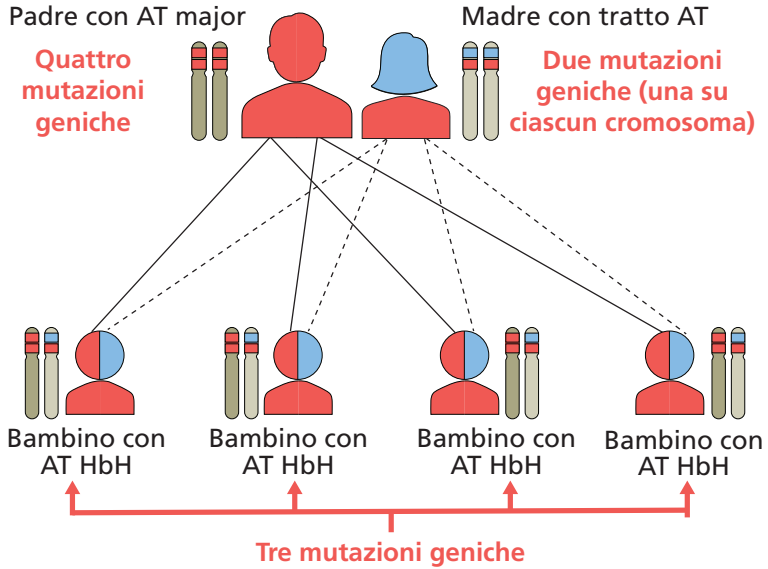
Qual è il rischio per i miei figli?

Se un genitore ha quattro mutazioni geniche e l'altro genitore ha due mutazioni sullo stesso cromosoma, per ogni gravidanza si ha:

- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino abbia la AT major (quattro mutazioni)
- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino abbia il tratto AT (due geni AT sullo stesso cromosoma).

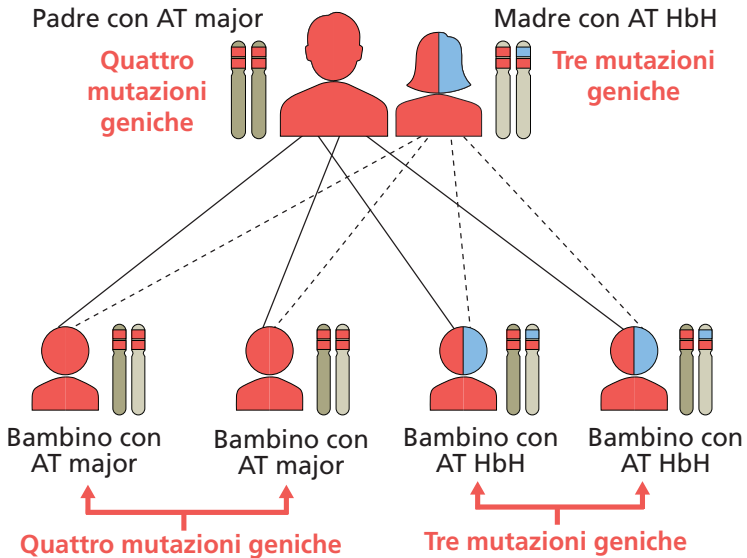


Se un genitore ha quattro mutazioni geniche e l'altro genitore ha due mutazioni su cromosomi differenti, tutti i figli avranno la AT HbH (tre mutazioni).



Se un genitore ha quattro mutazioni geniche e l'altro genitore ha la AT HbH (tre mutazioni), per ogni gravidanza si ha:

- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino abbia la AT major (quattro mutazioni)
- 1 probabilità su 2 (50%) che il bambino abbia la AT HbH (tre mutazioni)



Screening e diagnosi

Screening neonatale

In alcune parti del mondo, tutti i neonati vengono sottoposti a un'analisi del sangue per la ricerca della talassemia. Un infermiere punge il tallone del neonato con un ago sottile e preleva una goccia di sangue, che viene utilizzata anche per la ricerca di altre malattie genetiche.

È improbabile che il test consenta di stabilire la presenza di una o due mutazioni, ma è probabile che consenta di rilevare la AT HbH (tre mutazioni) (vedere pagina 14).

Test diagnostici nei bambini e negli adulti

Il medico potrà consigliare un test per la ricerca della talassemia se lei (o suo figlio) presenta sintomi di AT o se un'analisi del sangue effettuata di routine dimostra che lei o suo figlio ha una lieve anemia microcitica.

Spesso, il medico ricercherà innanzitutto una carenza di ferro, perché è una causa comune di anemia microcitica. Per la ricerca della AT HbH e del tratto AT verranno effettuati altri test (vedere pagina 29).

Questi test non sono però in grado di stabilire il numero di geni AT affetti.

Per identificare le mutazioni con precisione, si dovranno effettuare test sul DNA ottenuto da un campione di sangue.

I miei dubbi e le mie domande

Prenda nota di tutte le sue domande sulla AT per discuterne con il medico.

Consulenza genetica

Prima di effettuare i test di screening per la talassemia, potrà esserle offerta una **consulenza genetica** per spiegarle i test a cui potrà essere sottoposto/a e i possibili risultati.

In genere, anche i partner delle persone che hanno due mutazioni sullo stesso cromosoma o tre mutazioni (AT HbH) devono sottoporsi a un test del DNA.

Il consulente genetico resterà a sua disposizione anche dopo il test se i risultati indicano che sussiste il rischio che i suoi figli possano avere tre o quattro mutazioni. Potrà discutere le opzioni possibili quando pianifica una gravidanza.

Alcune coppie decidono di sottoporsi alla **fecondazione in vitro** (IVF o “bambino in provetta”), che consente di effettuare un’analisi genetica prima dell’impianto dell’ovulo fecondato nell’utero. A seconda delle mutazioni presenti nei genitori, l’analisi genetica può escludere la presenza di AT major (vedere pagina 20) o di mutazioni AT nel bambino.

Screening in gravidanza

Se è già in gravidanza, il medico vorrà effettuare un’analisi genetica in una fase precoce della gravidanza, per stabilire se il bambino abbia bisogno di un trattamento prima della nascita. Questo aiuta a prevenire un parto prematuro e ad evitare complicanze gravi per la madre.

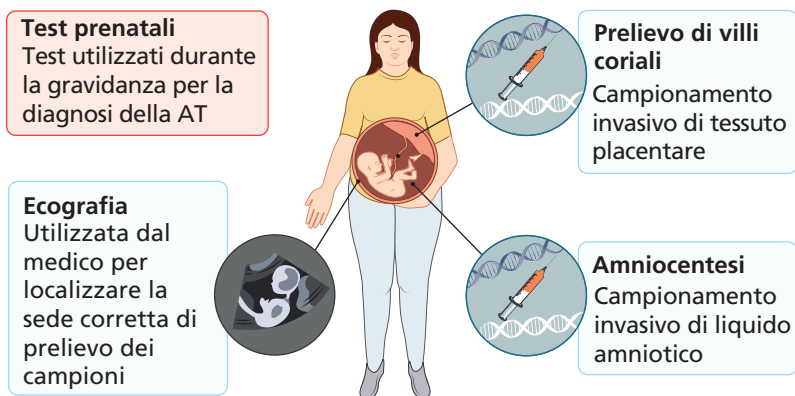
Se sussiste il rischio che il bambino abbia la AT major, il medico consiglierà di sottoporlo a un test in utero.

Il test può essere effettuato in vari modi:

- prelevando un campione di sangue dal cordone ombelicale (**funicolocentesi**)
- mediante analisi del liquido che circonda il feto (**amniocentesi**)
- prelevando un campione di placenta (**prelievo dei villi coriali**).

La scelta del test da effettuare dipende dallo stadio della gravidanza. Tutti i test comportano un basso rischio di aborto, e quindi il medico consiglierà il test solo se è assolutamente necessario.

Si può anche ricorrere all'ecografia e attualmente ci sono alcuni test non invasivi in fase di sperimentazione, come il test sul DNA fetale presente nel sangue materno. Questi test potrebbero essere utili in futuro, ma al momento non sono abbastanza affidabili per la diagnosi di talassemia e spesso forniscono risultati errati.



Termini utilizzati comunemente

Un campionamento invasivo è un prelievo di un campione di tessuto o liquido dall'interno del corpo. Il prelievo si effettua con un'incisione della pelle o attraverso un'apertura corporea.

Bambini con AT major. I bambini con AT major presentano più frequentemente difetti alla nascita, anche se hanno ricevuto trasfusioni di sangue in utero. I difetti più comunemente presenti alla nascita sono lievi anomalie dei genitali nei maschi. Ad esempio, l'orifizio dell'uretra (il canale urinario) può trovarsi sul lato inferiore del pene. Questa condizione viene denominata ipospadia e può essere corretta con un intervento chirurgico.

Circa 1 bambino su 6 (il 17% circa) presenta anomalie agli arti, di gravità variabile. Ad esempio, le mani possono essere di grandezza differente o alcune parti del piede possono non essersi sviluppate completamente.

I bambini con **AT major** (vedere pagina 20) che non ricevono una trasfusione intrauterina moriranno probabilmente prima della nascita.

A seconda dei risultati dei test, il consulente genetico la assisterà al momento di prendere la difficile decisione se proseguire o meno la gravidanza. Non esiste un'unica soluzione adatta a tutte le coppie. La decisione dipende da molti fattori, di natura culturale, sociale, spirituale e religiosa.

Gravidanza

Le donne con AT hanno bisogno di particolari cure durante la gravidanza. L'anemia può peggiorare (vedere pagina 29). Anche una condizione denominata **pre-eclampsia** è più comune e può essere fatale se non diagnosticata. I segni di pre-eclampsia comprendono un aumento della pressione arteriosa e la presenza di proteine nelle urine (segni di danni al fegato o ai reni).

Durante la gravidanza verranno effettuati esami a intervalli regolari e la donna dovrà spesso assumere farmaci per abbassare la pressione arteriosa.

Sintomi e trattamento

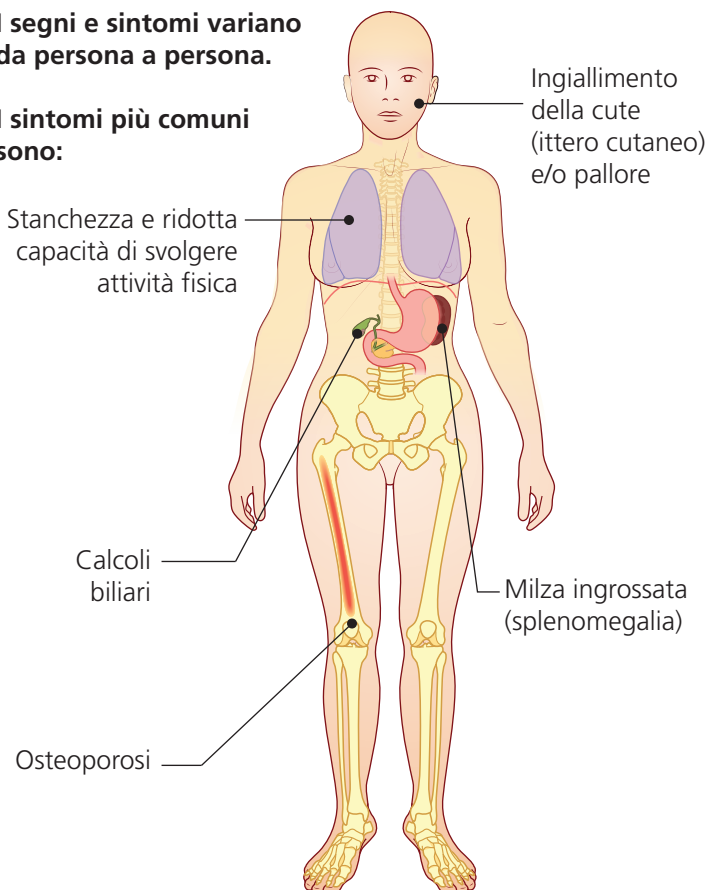
Come influisce la AT su di me o su mio figlio?

I sintomi della AT variano a seconda del tipo di AT. Alcune persone non hanno alcun sintomo, mentre altre hanno sintomi gravi che richiedono un trattamento per tutta la vita.

Come complicanza, si possono avere problemi di salute causati dalla malattia stessa (AT) o dalla terapia. Anche le complicanze possono essere da lievi a gravi.

I segni e sintomi variano da persona a persona.

I sintomi più comuni sono:



Portatore silente (pagina 9). I portatori silenti non presentano alcun sintomo di AT né alcun problema di salute ad essa associato.

Tratto AT (pagina 10). Nelle persone con tratto AT, i possibili sintomi sono limitati a una **lieve anemia**, che può causare stanchezza, in particolare dopo l'esercizio fisico, pallore e sensazione di debolezza.

AT HbH (pagina 14). I sintomi e le complicanze sono più gravi nelle persone con AT HbH. Essi comprendono anemia, ingrossamento del fegato e della milza, calcoli biliari, anomalie dello sviluppo osseo, coaguli di sangue e sovraccarico di ferro (vedere più avanti).

AT major (pagina 20). I bambini e gli adulti con AT major hanno bisogno di una terapia regolare per prevenire una grave anemia. Inoltre, sono a rischio di sviluppare tutte le complicanze che possono verificarsi con la AT HbH (vedere più avanti).

Anemia

Le persone con forme più gravi di AT HbH e AT major hanno un'anemia più grave che porta a un aumento della stanchezza, difficoltà a respirare, debolezza e capogiri.

Talvolta, l'anemia peggiora con l'età o in caso di stress fisico: ad esempio, in caso di infezione o durante la gravidanza.

I bambini con AT HbH possono essere anemici, ma in genere non hanno bisogno di un trattamento regolare.

I bambini e gli adulti con AT major hanno bisogno di una terapia regolare per combattere l'anemia.

Terapia. La terapia principale per l'anemia sono le **trasfusioni di sangue**, che forniscono all'organismo globuli rossi sani.

Con quale frequenza avrò bisogno di trasfusioni di sangue? La frequenza necessaria delle trasfusioni di sangue nelle persone con AT HbH (tre mutazioni) è variabile e dipende dalla gravità dell'anemia e anche dall'età. Alcune persone con AT HbH hanno bisogno di trasfusioni regolari a partire dall'adolescenza o dai 20 anni circa.



Le persone con **AT major** (quattro mutazioni; vedere pagina 20) hanno bisogno di trasfusioni regolari per tutta la vita. Le trasfusioni possono essere effettuate ogni due settimane.

Il paziente riceve il sangue attraverso un tubicino di plastica inserito in una vena del braccio. In genere, le trasfusioni vengono effettuate in ospedale o in un centro specializzato in malattie del sangue. Neonati, bambini e adulti possono ricevere trasfusioni di sangue. Ciascuna trasfusione dura qualche ora.

A volte, il medico prescrive anche acido folico in compresse per combattere l'anemia. L'acido folico è una vitamina che aiuta l'organismo a produrre i globuli rossi.

Ingrossamento del fegato e della milza

La AT HbH e la AT major possono portare a un ingrossamento del fegato e della milza, con conseguente fastidio all'addome. Può anche comparire dolore. Questo succede perché la milza deve sforzarsi per rimuovere i globuli rossi malati e il fegato deve sforzarsi per rimuovere i prodotti di rifiuto che ne derivano.

Terapia. Se la milza ingrossata causa fastidio o dolore, può essere necessario asportarla con un intervento chirurgico. L'asportazione della milza viene denominata **splenectomia**. Anche le trasfusioni di sangue possono aiutare a rimpicciolire una milza ingrossata. Le persone sottoposte a splenectomia sono maggiormente a rischio di infezioni. L'ematologo e il chirurgo generale le spiegheranno i rischi e i benefici dell'intervento.

Calcoli biliari

Possono essere causati dagli elevati livelli di bilirubina (un prodotto di rifiuto derivante dalla degradazione dei globuli rossi). Alcune persone con calcoli biliari non hanno alcun sintomo, mentre altre possono presentare sensazione di gonfiore, nausea e dolore all'addome.

Terapia. La terapia consiste in genere nella rimozione della colecisti mediante laparoscopia (denominata anche chirurgia mini-invasiva). Dopo una laparoscopia, la guarigione è più rapida, perché l'incisione cutanea è piccola.

Anomalie dello sviluppo osseo

Normalmente, le cellule del sangue vengono prodotte all'interno delle ossa, ad opera di un tessuto denominato **midollo osseo**. Le persone con AT hanno meno globuli rossi circolanti e meno Hb rispetto alle persone sane. Per compensare questa situazione, il midollo osseo diventa iperattivo e produce sempre più globuli rossi. Questi globuli rossi sono però anomali, muoiono precocemente e non contribuiscono a correggere l'anemia. A causa del continuo tentativo di correggere l'anemia, il midollo osseo si espande e può portare a un ingrossamento delle ossa, in particolare del viso, con fronte sporgente e ispessimento delle sopracciglia e della mascella. I medici usano talvolta il termine **prominenza**.

Se la AT non viene trattata, gli arti possono essere più corti del normale, perché la crescita delle ossa lunghe si arresta precocemente. Le ossa possono anche indebolirsi e si possono più facilmente verificare fratture. Il termine medico è **osteoporosi** o **osteopenia**.

Terapia. Se lei o suo figlio ha la AT HbH o la AT major, verrà visitato/a regolarmente per poter diagnosticare precocemente eventuali anomalie dello sviluppo osseo. Le regolari trasfusioni di sangue e la terapia per il sovraccarico di ferro aiutano in genere a prevenire problemi alle ossa (vedere pagine 34 e 35).

Coaguli di sangue

Nelle persone con AT, il rischio che si formino coaguli di sangue è lievemente aumentato. Il rischio è maggiore dopo l'asportazione della milza e aumenta con l'età. I coaguli di sangue sono più frequenti nelle donne.

Terapia. La terapia per i coaguli di sangue può variare ma può comprendere la somministrazione di aspirina o di basse dosi di sostanze che fluidificano il sangue, denominate **anticoagulanti**.

Ulceri della gamba

La AT HbH può portare a disturbi della guarigione delle ferite. Anche piccole ferite alle gambe, in particolare alle caviglie, non guariscono e possono infettarsi e richiedere una terapia antibiotica.

Sovraccarico di ferro

Il sovraccarico di ferro è una complicanza comune della AT major e della AT HbH.

Normalmente, quando i globuli rossi vecchi vengono degradati nell'organismo, il ferro rilasciato viene riciclato nelle nuove cellule. Nelle persone regolarmente sottoposte a trasfusioni di sangue può verificarsi un sovraccarico di ferro, perché anche i globuli rossi del donatore contengono ferro. Ciò significa che nel corpo è presente troppo ferro. Un sovraccarico di ferro può verificarsi anche nelle persone con AT HbH che non vengono regolarmente sottoposte a trasfusioni, ma si sviluppa più lentamente. Il sovraccarico deriva dal fatto che il midollo osseo iperattivo invia segnali all'intestino, per aumentare l'assorbimento del ferro dagli alimenti. Questo perché l'organismo cerca di correggere l'anemia producendo più globuli rossi, per i quali ha bisogno di ferro.

Perché il sovraccarico di ferro rappresenta una problema? Una quantità eccessiva di ferro è tossica per l'organismo, perché l'organismo non è in grado di eliminarlo. Il ferro in eccesso aumenta con il tempo e può danneggiare gli organi.

L'accumulo di ferro può danneggiare il fegato e il tessuto epatico danneggiato viene sostituito da tessuto fibroso, detto anche tessuto cicatriziale. Questo processo è denominato **fibrosi**. Da uno studio di ricerca è emerso che in circa 1 persona su 5 (20%) con AT HbH, il tessuto epatico era stato sostituito da tessuto fibroso (fibrosi).* In caso di peggioramento, la fibrosi può evolvere in cirrosi e insufficienza epatica.

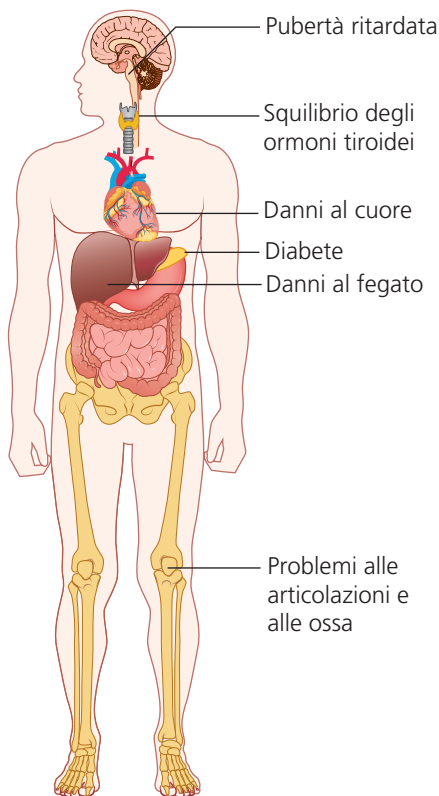
*Chan LKL, Mak VWM, Chan SCH et al. Liver complications of haemoglobin H disease in adults. *British Journal of Haematology* 2020;192:171–8.

Un sovraccarico di ferro può danneggiare il cuore e provocare anomalie del ritmo cardiaco (aritmia) ed eventualmente insufficienza cardiaca.

Inoltre, può danneggiare anche le ossa e le articolazioni. Le persone con AT major e AT HbH sono predisposte a sviluppare una condizione che indebolisce le ossa (osteoporosi). Questa condizione è in parte dovuta alla talassemia, ma anche il sovraccarico di ferro contribuisce all'osteoporosi, perché il ferro può accumularsi nelle ossa e danneggiarle.

I livelli ormonali possono essere alterati da un sovraccarico di ferro. I livelli di ormoni tiroidei possono essere bassi e causare affaticamento, aumento di peso e stipsi. Anche il rischio di diabete può essere aumentato, perché il ferro altera la produzione di insulina nel pancreas, che controlla i livelli di glucosio nel sangue.

Il sovraccarico di ferro può avere diversi effetti sull'organismo



Le persone che ricevono trasfusioni di sangue possono avere livelli ridotti di ormoni sessuali. Per questo, nei bambini con AT, la pubertà può essere ritardata. Attualmente, questo effetto è meno comune, grazie alla buona gestione dell'anemia e dei livelli di ferro in molti bambini dopo la diagnosi di AT.

Terapia. Per contribuire a prevenire i problemi dovuti alla tossicità del ferro, può essere necessario controllare i livelli di ferro con una terapia denominata **terapia chelante**. Sono disponibili tre tipi di terapia chelante. La somministrazione può avvenire tramite infusione endovenosa continua (direttamente in una vena), iniezione sotto la pelle (sottocutanea) o per bocca (orale). Il medico discuterà con lei del tipo prescelto di terapia chelante e dei possibili effetti collaterali.

Il medico effettuerà delle analisi del sangue per monitorare i livelli di ferro. Se i livelli di ferro appaiono elevati, potrà essere effettuata una RM (risonanza magnetica) per misurare le concentrazioni di ferro nel fegato e/o nel cuore. In questo modo sarà possibile stabilire se sia necessaria una terapia chelante.



IMPORTANTE: Se il medico ritiene che è necessaria una terapia chelante, è importantissimo seguire le sue istruzioni. Un sovraccarico di ferro può essere fatale.

La sua équipe sanitaria

La AT è una malattia complessa e richiede un'assistenza specialistica. La terapia deve essere effettuata in un centro ematologico e supervisionata da un **ematologo** (un medico specializzato nel trattamento dei disturbi e delle malattie del sangue).

I centri specialistici hanno spesso un infermiere professionale esperto di talassemia, cui ci si può rivolgere in caso di dubbi quando si è a casa.

Studi clinici

Se le interessano i nuovi trattamenti, può chiedere al medico informazioni sugli studi clinici. Qualsiasi nuovo trattamento deve essere testato in studi clinici. Ogni nuovo trattamento deve passare attraverso varie fasi di sperimentazione per poter dimostrare che è più efficace dei trattamenti già disponibili e per poterlo utilizzare nella pratica clinica. Un potenziale trattamento passerà alla fase di sperimentazione successiva solo se risulta sicuro e promettente.



Nuove terapie per la AT

Rallentamento della degradazione dei globuli rossi

Sono state condotte ricerche sul trattamento dell'anemia nelle persone con AT con farmaci che consentano di ridurre la degradazione dei globuli rossi.

Mitapivat è un nuovo farmaco in fase di sperimentazione in persone con AT o beta talassemia, disponibile in compresse da assumere due volte al giorno e già utilizzato per trattare un'altra malattia genetica che causa anemia, denominata deficit di piruvato chinasi.

Questa terapia aiuta ad attivare un enzima necessario per la corretta funzione dei globuli rossi. I primi risultati degli studi indicano che mitapivat può ridurre l'anemia nelle persone con AT che non hanno bisogno di trasfusioni di sangue regolari. Gli effetti collaterali finora riscontrati comprendono disturbi del sonno, mal di testa e capogiri.

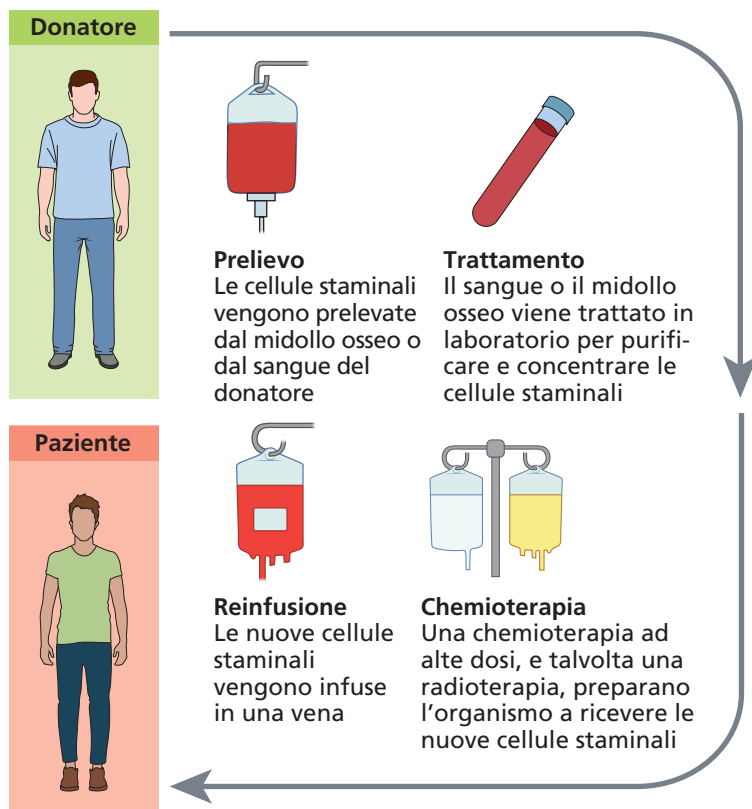
Mitapivat viene attualmente valutato in uno studio di fase III per persone con AT che hanno o non hanno bisogno di trasfusioni di sangue regolari.

Trapianto di cellule staminali

L'unica opzione potenzialmente in grado di curare la AT è il trapianto di cellule staminali di un donatore. Attualmente, il trapianto di cellule staminali è indicato solo per la AT major a causa dei molti effetti collaterali, alcuni dei quali potenzialmente fatali.

Le cellule staminali si trovano nel midollo osseo e sono in grado di trasformarsi in qualsiasi tipo di cellule del sangue, compresi i globuli rossi.

Per il trapianto, le cellule staminali presenti nel midollo osseo del paziente vengono distrutte e sostituite da cellule sane di un donatore. Le cellule del sangue del donatore devono essere perfettamente compatibili con quelle del ricevente; in genere, il donatore è un familiare.



L'obiettivo è che le cellule staminali del donatore inizino a crescere all'interno delle ossa del paziente e producano nuove cellule staminali che sostituiscono quelle proprie. Questo processo è denominato "attecchimento". Le nuove cellule staminali saranno in grado di produrre tutti i tipi di cellule del sangue, tra cui globuli rossi sani.

Finché le nuove cellule staminali non cominciano a funzionare, il rischio di infezione è molto alto. Dopo l'infusione di cellule staminali, il paziente dovrà essere ricoverato in completo isolamento per un certo periodo di tempo.

Convivere con l'alfa talassemia

Alcune persone con AT sanno già che questa malattia è presente nella propria famiglia. Per altre, che ricevono la diagnosi a causa dei sintomi di anemia, o nel caso di un bambino che riceve la diagnosi poco dopo la nascita, la diagnosi di AT è un forte shock. La consulenza genetica può aiutare a comprendere la malattia e le sue conseguenze, incluso il rischio per altri eventuali figli.

Probabilmente avrà molte domande. È importante informarsi il più possibile sulla AT e sulla propria situazione.

La AT è una malattia complessa ed è normale avere dei dubbi. Può essere utile prendere nota dei propri dubbi e delle domande da rivolgere al medico, per discuterne in occasione della successiva visita. Può anche essere utile farsi accompagnare, in modo da confrontare gli appunti presi.

Devo informare altre persone?

Quando informare altre persone del proprio stato di portatore della talassemia o del tratto AT? La risposta è semplice: quando si è pronti a farlo. In genere, se non lo desidera, non è obbligato/a a informare altre persone. Dovrà però essere sincero/a con il suo o la sua partner se desidera avere figli. Anche il o la partner dovrà sottoporsi ai test.

Parlare di un problema genetico può essere difficile. Alcune persone pensano che sia colpa loro. In realtà, nessuno ha il controllo sui geni che ha ereditato. Questo opuscolo può essere utilizzato per aiutare altre persone a comprendere meglio la AT.



IMPORTANTE: Uno stile di vita sano è importante per chiunque, ma particolarmente per le persone affette da talassemia.

Il modo migliore per evitare complicanze è quello di attenersi allo schema di trattamento e di presentarsi a tutte le visite di controllo.



IMPORTANTE: Si rivolga subito al medico in caso di segni di infezione o di altre malattie e faccia le vaccinazioni necessarie, in particolare se le è stata asportata la milza.

L'alimentazione

È importante prendersi cura della propria salute generale. Presti attenzione a un'alimentazione equilibrata.

Le persone talassemiche hanno spesso bassi livelli di alcune vitamine e minerali, come lo zinco. Questo dipende in parte dall'anemia, in parte dai livelli elevati di ferro e dalle terapie che servono a rimuoverlo. Il medico potrà prescrivere degli integratori alimentari.

Alcuni medici consigliano di evitare gli alimenti contenenti ferro, mentre altri non ritengono che questo contribuisca a prevenire il sovraccarico di ferro. È sempre opportuno discutere della propria alimentazione con l'équipe sanitaria per la AT.

Mantenersi in forma per la salute delle ossa

L'esercizio fisico regolare ha molti benefici, può migliorare l'umore e contribuire a rafforzare le ossa. È preferibile evitare l'alcool e non fumare.

Chieda aiuto, se necessario

Faccia domande e se qualcosa la preoccupa informi la sua équipe sanitaria, che conosce la complessità della AT e non ha problemi a rispondere anche più volte alle stesse domande.



Domande da rivolgere al medico

Che tipo di AT ho/ha mio figlio?

Quante mutazioni geniche sono presenti?

Si tratta di mutazioni delezionali o non delezionali?

Quali sono le conseguenze delle mutazioni presenti?

Cosa comporta la AT per me/per mio figlio?

Sarà necessario un trattamento regolare?

Quali sono gli effetti collaterali più probabili?

Quali sono le complicanze e quanto sono probabili?

Quante probabilità ho di avere un altro figlio affetto da AT?

Cosa si può fare per ridurre il rischio di avere un altro figlio con AT?

Mio figlio affetto da AT potrà avere dei figli? Di cosa deve essere consapevole?

**Qui può prendere nota dei nomi e dei recapiti dei medici,
degli infermieri e di altri operatori sanitari**

Nome

Ruolo

Telefono

E-mail

Nome

Ruolo

Telefono

E-mail

Nome

Ruolo

Telefono

E-mail

Glossario

Acido folico. Una vitamina B necessaria per la produzione dei globuli rossi. Può essere somministrato per ridurre i sintomi dell'anemia nelle persone con AT.

Anemia. Carezza di globuli rossi sani che può causare affaticamento e mancanza di respiro.

Anemia sideropenica. Un tipo di anemia dovuto alla carezza di ferro. La AT non è dovuta a una carezza di ferro.

Anticoagulanti. Medicinali che riducono la coagulazione del sangue.

AT HbH. La presenza di tre geni delle catene alfa su quattro assenti o danneggiati. I sintomi variano notevolmente da persona a persona e dipendono dal tipo delle mutazioni presenti.

AT major. Tutti e quattro i geni che producono le catene alfa dell'emoglobina sono danneggiati o assenti. Viene anche denominata malattia da Hb Barts.

AT minima. Il termine attuale è "portatore silente"; uno dei quattro geni della catena alfa è danneggiato o assente.

AT minor. Il termine attuale è tratto AT.

Bilirubina. Un pigmento prodotto in seguito alla distruzione dei globuli rossi vecchi e danneggiati.

Calcoli biliari. Sassolini che possono formarsi nella colecisti e causare dolore. Nella AT, sono dovuti all'eccesso di bilirubina (un prodotto della degradazione dei globuli rossi vecchi o danneggiati).

Catena alfa. Una catena polipeptidica necessaria per la produzione dell'emoglobina normale dell'adulto. Può essere assente o ridotta nelle persone con AT.

Chirurgia laparoscopica.

L'intervento viene effettuato con una serie di piccole incisioni e la guarigione è spesso più rapida. Viene anche denominata chirurgia mini-invasiva.

Cirrosi. Malattia del fegato dovuta a danni a lungo termine. Il tessuto epatico sano viene sostituito da tessuto fibroso cicatriziale e il fegato si rimpicciolisce.

Consulenza genetica. Aiuta le persone a gestire una malattia genetica presente nella propria famiglia e a conoscere il rischio di trasmetterla ai propri figli.

Cromosomi. Lunghe stringhe elicoidali di DNA. Le cellule umane contengono 23 coppie di cromosomi; un cromosoma di ogni coppia viene ereditato dalla madre e l'altro dal padre. Ogni cromosoma contiene molti geni.

Delezionale. In caso di mutazione delezionale nella AT, il gene è del tutto assente.

DNA. Il codice genetico che contiene le informazioni necessarie per lo sviluppo e le funzioni di un organismo. I geni e i cromosomi sono costituiti da DNA.

Emoglobina. Una proteina contenente ferro, presente nei globuli rossi, che lega l'ossigeno e lo trasporta in tutto l'organismo.

Emolisi. Degradazione dei globuli rossi con rilascio del loro contenuto nel liquido circostante (ad esempio, nel sangue).

Endovenoso. Direttamente in una vena.

Epatomegalia. Ingrossamento del fegato.

Ereditarietà. Trasmissione dei geni ai propri figli.

Fegato. Organo che si occupa della rimozione dei prodotti di rifiuto derivati dall'emolisi.

Ferritina. Una proteina responsabile dello stoccaggio del ferro all'interno delle cellule.

Fibrosi. Ispessimento e irrigidimento dei tessuti normali dell'organismo. Un sovraccarico di ferro nella AT può portare a fibrosi del fegato.

Geni. Segmenti di DNA che contengono il codice necessario per la produzione di singole proteine. Controllano la crescita e lo sviluppo dell'organismo e sono raggruppati a formare i cromosomi.

Globulo rosso. Cellula del sangue che trasporta l'ossigeno in tutto il corpo.

Hb Constant Spring (HbCS). Un tipo di mutazione della AT, che prende il nome dal luogo in cui è stata scoperta.

Hb fetale. Un tipo di emoglobina prodotta solo dal feto prima della nascita e per breve tempo dopo la nascita. Dopo la nascita, viene prodotta l'emoglobina dell'adulto con le istruzioni contenute in altri geni.

Idrope fetale. Una condizione grave che può verificarsi nei feti con AT major. Porta a un accumulo anomalo di liquidi nell'organismo che può essere potenzialmente fatale.

Intervento chirurgico a cielo aperto. Intervento chirurgico standard che viene eseguito praticando un'unica ampia incisione cutanea.

Ittero. Colorazione giallastra della pelle e del bianco degli occhi, dovuta a un eccesso di bilirubina.

IVF. Sta per fecondazione in vitro (in inglese: in vitro fertilization). Nota anche come "bambino in provetta". Un ovulo viene fecondato fuori dall'utero e quindi reimpiantato nell'utero. Consente la ricerca di malattie genetiche negli embrioni.

Malaria. Una malattia grave causata da un parassita che viene trasmesso dalle zanzare. La malaria è meno grave nei portatori della mutazione genica della talassemia.

Malattia da Hb Barts. Un altro termine che indica la AT major.

Malattia genetica. Malattia causata da una mutazione in uno o più geni.

Microcitosi. Termine che significa “cellule piccole”. Le persone con tratto AT hanno globuli rossi più piccoli del normale, per cui questa condizione può essere confusa con l’anemia sideropenica.

Midollo osseo. Tessuto spugnoso all’interno delle ossa, deputato alla produzione delle cellule del sangue.

Milza. Organo che fa parte del sistema immunitario ed è responsabile della distruzione dei globuli rossi vecchi e danneggiati.

Mutazione. Alterazione presente in un gene.

Mutazione in cis. Nel tratto AT, si hanno due mutazioni geniche che si trovano sullo stesso cromosoma.

Mutazione in trans. Nel tratto AT, si hanno due mutazioni che si trovano su cromosomi differenti.

Non delezionale. Mutazione che porta a un’alterazione del gene e non alla sua mancanza, simile a un errore di ortografia nel codice genetico.

Osteopenia. Assottigliamento delle ossa, meno grave dell’osteoporosi.

Osteoporosi. Assottigliamento delle ossa, che le indebolisce e le predispone alle fratture.

Portatore. Una persona che ha una mutazione genica associata a una malattia che può trasmettere ai figli, senza però soffrire della malattia stessa.

“Portatore silente”. Una sola mutazione AT nei quattro geni che codificano la catena alfa dell’emoglobina. I portatori silenti non hanno la malattia, ma possono trasmettere la mutazione ai propri figli. Questa condizione è anche denominata AT minima.

Pre-eclampsia. Una complicanza della gravidanza che può verificarsi insieme all’idropo fetale. Se non riconosciuta e trattata, può essere fatale. Nella madre, i segni comprendono aumento della pressione arteriosa e proteine nelle urine.

Proteina. Una molecola formata da almeno una catena polipeptidica (una catena di aminoacidi legati tra loro) ripiegata a formare una struttura tridimensionale.

Screening. Ricerca di una determinata malattia in persone che non hanno sintomi.

Sovraccarico di ferro. Complicanza della AT: accumulo eccessivo di ferro che danneggia l’organismo.

Splenectomia. Asportazione chirurgica della milza.

Splenomegalia. Ingrossamento della milza.

Studio clinico. Studio di ricerca volto a valutare un nuovo test, un nuovo trattamento o una nuova procedura negli esseri umani. Negli studi clinici si valutano la sicurezza di un trattamento, i suoi effetti collaterali e la sua efficacia.

Terapia chelante. Trattamento utilizzato per rimuovere un metallo presente nell'organismo in quantità eccessive; nel caso della AT, si tratta del ferro.

Trapianto di cellule staminali.

Trattamento intensivo per alcuni tipi di malattie del sangue e oggetto di ricerca come cura potenziale per la AT major.

Trasfusione di sangue.

Somministrazione di sangue di donatore attraverso una flebo (infusione endovenosa) direttamente nel circolo sanguigno.

Trasfusione intrauterina. Una tecnica che consente di trasferire globuli rossi al bambino che si sta sviluppando nell'utero.

Tratto. (a) Caratteristica genetica.
(b) Due mutazioni nella AT.

Tratto AT. Dei quattro geni che normalmente producono le catene alfa, due sono danneggiati o assenti.

Trombosi. Coagulo di sangue.

Valutazione della Hb. Un test del sangue che serve a determinare il tipo e la quantità di emoglobina presente in un campione di sangue.



Risorse consigliate

Northern California Comprehensive Thalassemia Center
www.thalassemia.com

Thalassaemia International Federation
<https://thalassaemia.org.cy>

UK Thalassaemia Society
<https://ukts.org>

Cooley's Anemia Foundation
www.thalassemia.org

Fonti utilizzate per la realizzazione di questo documento

BMJ Best Practice
<https://bestpractice.bmj.com>

British National Formulary
<https://bnf.nice.org.uk>

European Medicines Agency
www.ema.europa.eu

Medline Plus
www.medlineplus.gov/

**Northern California
Comprehensive Thalassemia
Center**
www.thalassemia.com

**Thalassaemia International
Federation**
<https://thalassaemia.org.cy>

UK Thalassaemia Society
<https://ukts.org>

UpToDate
[www.wolterskluwer.com/en/
solutions/uptodate](http://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate)



Kevin HM Kuo MD MSc FRCPC

Professore associato, Divisione di ematologia
Università di Toronto, Canada

Supporto di medical writing da parte di Liz Woolf.

Realizzato grazie al contributo di Agios. Agios non ha influito in alcun modo sul contenuto e tutti gli articoli sono stati sottoposti a revisione editoriale indipendente.

© 2023 in questa edizione, S. Karger Publishers Ltd.

ISBN: 978-3-318-07150-4

Gradiremmo ricevere un suo riscontro

In che modo questo opuscolo le è stato d'aiuto? C'è qualcosa che non ha capito?

Ha domande che non hanno ancora ricevuto risposta?

Può inviare le sue domande o qualsiasi commento a fastfacts@karger.com,
per aiutare i lettori delle edizioni future. Grazie!



Fast Facts per pazienti

Alfa talassemia

2

Cos'è l'alfa talassemia?

4

Quali sono le cause della AT e chi colpisce?

6

Geni ed ereditarietà genetica

24

Screening e diagnosi

25

Consulenza genetica

28

Sintomi e trattamento

36

Studi clinici

37

Nuove terapie per la AT

39

Convivere con l'alfa talassemia

Realizzato grazie al contributo di Agios. Agios non ha influito in alcun modo sul contenuto e tutti gli articoli sono stati sottoposti a revisione editoriale indipendente.

