



## **Linee Guida per la B-Talassemia Intermedia**

*a cura*

*della Società per lo Studio delle Talassemie ed Emoglobinopatie e della Fondazione Italiana  
"Leonardo Giambrone"*

## **Editori**

**C. Borgna-Pignatti** - *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale-Pediatria – Università di Ferrara - Ferrara*

**M.D. Cappellini** – *Centro Anemie Congenite – Policlinico Osp. Maggiore - Milano*

**E. Caruso** – *Centro Microcitemia – Osp. Garibaldi - Catania*

**P. Cianciulli** – *U.O. Talassemia – Osp. S. Eugenio - Roma*

**R. Galanello** – *Dipartimento di Scienze Biomediche E Biotec. – Ospedale Regionale per le Microcitemia - Cagliari*

**M.E. Lai** – *Dipartimento di Scienze Mediche e Internistiche –Università di Cagliari – Ospedale Regionale per le Microcitemia - Cagliari*

**L. Mancuso** – *U.O.S.C. di Cardiologia – Laboratorio di Ecocardiografia – A.O. V. Cervello – Palermo*

**A. Piga**- *Dipartimento di Pediatria Ematologica - Università di Torino- Torino*

**P. Rigano** – *U.O. Ematologia II con Talassemia – A.O. V. Cervello - Palermo*

## **Coordinamento**

**Aurelio Maggio** – *U.O. Ematologia II con Talassemia – A.O. V. Cervello – Palermo*

## **Ringraziamenti**

Si ringraziano per il contributo scientifico alla stesura di tali Linee guida il Dr. Luciano Prossomariti e il Dr. Aldo Filona.

## INTRODUZIONE

In questo secondo libretto sono riportate le Linee Guida per la  $\beta$ -Talassemia Intermedia. Vengono, inoltre, di seguito riportati i criteri seguiti per la stesura delle Linee Guida So.S.T.E.-Fondazione “Leonardo Giambone”, che corrispondono a quanto raccomandato dagli organi competenti.

Tale ultimo lavoro è il risultato di un confronto tra i maggiori esperti italiani in questo settore, come è possibile evincere dai nominativi degli editori. Affrontare questo argomento non sembrava all’inizio un compito molto semplice ma il notevole impegno, lo spirito di collaborazione e propositivo profuso da parte di tutti i partecipanti ha permesso di trovare un ampio accordo su un argomento così complesso e così dibattuto.

Per tale motivo, desideriamo ringraziare tutti gli Editori senza i quali queste Linee Guida non si sarebbero potute realizzare. Speriamo, inoltre, di poter dare attraverso la diffusione di queste Linee Guida un contributo di chiarezza e di indirizzo in un argomento di notevole rilievo nel settore delle emoglobinopatie.

Fondazione Italiana “Leonardo Giambone”  
Dr.ssa Angela Iacono

So.S.T.E.  
Prof.re Aurelio Maggio

## **CRITERI SEGUITI PER LA STESURA DELLE LINEE GUIDA SO.S.TE.-FONDAZIONE “LEONARDO GIAMBRONE”**

1. Individuazione dell'argomento e degli obiettivi, preferibilmente da parte di un organismo scientifico (Società, gruppo di lavoro)
2. Incarico ad un coordinatore ed ad un gruppo ristretto (4-5) di esperti di elaborare una accurata analisi dei dati della letteratura (meta-analisi) e di elaborare una prima bozza del documento
3. Discussione e revisione del documento in un incontro allargato ad un gruppo più ampio di esperti
4. Stesura del documento finale
5. Invio del documento, per approvazione, a tutti coloro che hanno partecipato alla revisione
6. Pubblicazione su rivista scientifica
7. Promozione della applicazione con incontri di discussione a livello locale
8. Aggiornamento del documento (in rapporto alle innovazioni ed ai cambiamenti)
9. Verifica di efficacia

# **β-TALASSEMIA INTERMEDIA**

## **DEFINIZIONE**

Quadro clinico ad ampio spettro di variabilità applicato a quei pazienti con fenotipo talassemico lieve-moderato, in grado di mantenere spontaneamente livelli di Hb uguali o superiori a 7gr/dl, senza regolare fabbisogno trasfusionale, in assenza di fattori aggiuntivi decrementali.

## **APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLA TALASSEMIA INTERMEDIA**

All'esame clinico la presenza di pallore, subittero, splenomegalia, alterazioni ossee, ritardo di crescita di entità variabile in soggetti con età superiore ai due anni è suggestiva per una forma di talassemia intermedia.

Gli esami di laboratorio devono includere indagini ematologiche specifiche effettuate sul propositus e sui genitori.

*I° livello:* emocromo, reticolociti, conta degli eritroblasti, morfologia eritrocitaria, indici di emolisi, stato del ferro, frazioni dell'emoglobina.

*II° livello:* analisi molecolare dei geni globinici

Fenotipo ematologico del propositus: anemia emolitica ipocromica, micro-normocitica con eritroblastosi e reticolocitosi, normale o aumentata HbA2 ed incremento variabile di HbF (Tab. I).

*Fenotipo dei genitori :*

- a) se i genitori hanno un fenotipo microcitemico con incremento dell'HbA2 è opzionale la definizione del loro genotipo;
- b) se uno o entrambi i genitori hanno un fenotipo al limite con o senza incremento dell'HbF la definizione del genotipo è d'obbligo;
- c) se uno o entrambi i genitori non hanno un fenotipo microcitemico vanno ricercate altre cause.

## **CRITERI INDICATIVI DEL FENOTIPO DI TALASSEMIA INTERMEDIA FINO ALLA PUBERTÀ**

*Fenotipo severo:* Hb  $\geq$  7 gr/dl  
Marcata eritropoiesi inefficace (elevato n° di Ebo, elevati valori di sTfr)  
Splenomegalia  
Genotipo severo (Tab.II)

*Fenotipo lieve:* Hb 9-10 gr/dl  
Modesta eritropoiesi inefficace (basso n° di Ebo, normali valori di sTfr)

Lieve splenomegalia  
Genotipo lieve (Tab. II)

Per definire la gravità del fenotipo di un paziente è necessario un follow-up clinico di 6 mesi-1anno. Tra i due estremi sono contemplati quadri clinici di varia eterogeneità fenotipica .

## **INDICAZIONI ALLA TERAPIA TRASFUSIONALE IN ETA' PRE-PUBERALE**

*Fenotipo severo:* in presenza di una nuova diagnosi con fenotipo severo prima della pubertà è consigliabile la terapia trasfusionale sino all'età puberale per prevenire le seguenti complicanze : deficit di accrescimento, espansione midollare, deformazioni ossee, splenomegalia/ ipersplenismo.

Dopo l'avvio dello sviluppo puberale ,si consiglia la rivalutazione del regime trasfusionale ed un adeguato follow-up clinico ed ematologico di 6 mesi-1anno.

*Fenotipo lieve:* si consiglia follow-up clinico ed ematologico con un attento monitoraggio dei parametri auxologici , dell'espansione midollare, delle deformazioni ossee e dell'ipersplenismo.

## **DEFINIZIONE DEL FENOTIPO DI TALASSEMIA INTERMEDIA DOPO LA PUBERTA'**

<i>Fenotipo severo:</i>	Hb $\geq$ 7 gr/dl Eritropoiesi extramidollare Deformazioni ossee (Tab III ) Splenomegalia /Ipersplenismo
-------------------------	---

Possono essere presenti le seguenti complicanze: emosiderosi secondaria, ulcere malleolari, calcolosi della colecisti, osteoporosi , cardiopatia dilatativa, ipertensione polmonare, eventi trombotici, endocrinopatie.

<i>Fenotipo lieve:</i>	Hb > 8.5gr/dl Assenza di eritropoiesi extramidollare Deformità ossee lievi o assenti Splenomegalia lieve
------------------------	---

In genere sono assenti le complicanze sopradescritte con l'eccezione della colelitiasi.  
Anche nell'adulto è possibile osservare un'ampia varietà fenotipica.

## **APPROCCIO TERAPEUTICO IN BASE AL FENOTIPO EMATOLOGICO DOPO LA PUBERTA'**

In presenza di un fenotipo severo (tenendo conto anche della qualità di vita) valutare :

- 1) l'opportunità della splenectomia;
- 2) l'opportunità di un trattamento con idrossiurea (HU);
- 3) l'opportunità della terapia trasfusionale.

1. Dopo splenectomia monitorare l'emoglobina per almeno 1 anno:

- a) se dopo splenectomia si ottiene soddisfacente incremento dell'Hb proseguire con follow-up;
- b) se risposta assente , valutare opportunità di terapia con HU o trasfusionale;
- c) se non si osserva risposta soddisfacente entro sei mesi-un anno con trattamento con HU , riconsiderare la terapia trasfusionale.

2.L'opportunità terapeutica con HU puo' essere presa in considerazione , dopo aver escluso la splenectomia, benché non vi siano studi basati sulla medicina dell'evidenza. Tale approccio è indicato in presenza di masse di eritropoiesi ectopica soprattutto se sintomatiche.

3.La scelta della terapia trasfusionale deve tenere conto dei rischi di alloimmunizzazione e di eventuali complicanze trasfusionali. . Allo scopo è , tuttavia, indispensabile iniziare la terapia trasfusionale, dopo aver effettuato una tipizzazione eritrocitaria dei sottogruppi (Rh, Duffy,Lewis,etc.) del paziente , onde ridurre al minimo la possibilità di immunizzazione.

## **ERITROPOIESI EXTRAMIDOLLARE**

*Definizione:* l'eritropoiesi extramidollare è lo sviluppo di tessuto emopoietico ectopico secondario allo stress eritropoietico midollare.

*Presentazione clinica:* masse pseudo-tumorali, ben demarcate, di dimensioni variabili, piu' frequentemente localizzate in sede para-vertebrali ma ,talvolta, anche in sede parenchimale.

*Approccio diagnostico:* utile approfondimento diagnostico mediante TC o RMN data la scarsa documentabilità mediante indagini radiologiche standard.

*Terapia :* condizionata in funzione della sede, delle caratteristiche morfologiche rilevate e del rischio di complicanze:

- a) se le masse sono formate da tessuto adiposo e/o fibrotico : nessun provvedimento;
- b) se le masse sono asintomatiche in sedi non a rischio : follow-up clinico;
- c) se le masse sono attive ed in sedi potenzialmente rischiose :
  - 1) terapia trasfusionale: instaurata al fine di bloccare o ridurre l'espansione midollare;
  - 2) trattamento con HU( benché non vi siano dati basati sulla medicina dell'evidenza):
    - cautela in presenza di ipersplenismo e di grave epatopatia;
    - opzione forzata nei pazienti che non possono beneficiare delle trasfusioni;
  - 3) la radioterapia è indicata solo in condizioni di emergenza.

## ULCERE TROFICHE

Complicanza generalmente presente in soggetti con fenotipo ematologico severo, dovuta all'ipossia tissutale cronica e di difficile risoluzione anche per le frequenti recidive.

*Terapia* : 1) ripetuti esami colturali della lesione)  
2) terapia antibiotica possibilmente mirata per via generale  
3) provvedimenti specifici topici  
4) trattamento trasfusionale sino alla risoluzione della complicanza;  
5) nelle forme gravi si richiede l'intervento del chirurgo plastico.

## CARDIOPATIA

Vi sono pochi studi indirizzati specificamente ai problemi cardiologici nella talassemia intermedia.

I dati che caratterizzano la talassemia intermedia rispetto alla talassemia major sono:

- minore sovraccarico di ferro
- più bassi livelli di Hb, cui consegue circolo ipercinetico.

Il quadro cardiologico è pertanto caratterizzato da un quadro prevalente di sovraccarico di volume con alta gittata che, seppure raramente, può esitare in quadri di scompenso ad alta portata.

Più rari, e in genere meno aggressivi, i quadri correlati ad emosiderosi d'organo (aspetti conclamati di cardiomiopatia).

Frequenti i rigurgiti valvolari (aortici o mitralici) secondari alla dilatazione delle camere cardiache e alla usura endoteliale indotta dal cronico circolo ipercinetico.

Vi è inoltre maggiore incidenza di ipertensione polmonare a genesi plurifattoriale, cui contribuisce una non rara fibrosi polmonare interstiziale, specie nei pazienti in età avanzata.

Altri aspetti clinici sono rappresentati da un ampio spettro di eventi tromboembolici (polmonari, cerebrali etc.) legati ad ipercoagulabilità che è in parte secondaria ad alterazioni dei fosfolipidi di membrana eritrocitaria. Tali eventi sono più frequenti dopo splenectomia.

La ipossia cronica tissutale favorisce, ancora, fenomeni venosi periferici (distrofia cutanea, ulcere trofiche).

La strategia terapeutica è oggetto di controversie.

- l'uso di chelanti può essere proposto in presenza di quadri di più marcata emosiderosi ;
- in casi di più severa anemia con marcato sovraccarico di volume è indicata la terapia trasfusionale regolare (più chelanti);
- l'uso di idrossiurea è proposto sia per aumentare la sintesi di Hb F, che nei pazienti con trombocitosi severa ( $> 1.000 \times 10^3$ );
- se vi è trombofilia può essere valutata l'opportunità di terapia con antiaggreganti (cautela se coesistono segni di pseudoxantoma elasticum);
- la terapia della ipertensione polmonare o della disfunzione miocardica non si differenzia da quanto proponibile nella talassemia major.



## EPATOPATIA

Il danno epatico nel talassemico può essere secondario ad accumulo di ferro e/o ad epatite virale a trasmissione parenterale. Per questa ragione, specie nei pazienti in terapia trasfusionale, si raccomanda di monitorare la funzionalità epatica e i marcatori sierici dei virus epatotropi. In una talassemia intermedia nei primi anni di vita l'eritropoiesi extramidollare può essere una componente importante dell'epatomegalia, ma non compromette la funzionalità epatica.

### A. Valutazione funzionalità epatica

Controllare ogni 3-6 mesi Bilirubina, AST, ALT,  $\gamma$ GT, fosfatasi alcalina, PT, PTT, proteine totali, albumina, rapporto albumina/globulina, ecografia epatica (ogni 6-12 mesi).

Se le ALT sono elevate, è necessario un controllo dopo 1-2 settimane. Se persistono valori elevati alla seconda settimana o se sono documentabili nei 3-6 mesi successivi anche saltuariamente valori patologici dell'enzima, si procederà alla identificazione delle cause dell'epatite, con la determinazione dei seguenti esami:

1. anti HAV IgM (in assenza di determinazioni precedenti che attestino lo stato immune);
2. HbsAg (se positivo, determinare: HbeAg, anti-Hbe e HBV DNA quantitativo con PCR);
3. Anti-HBc (se positivo isolato [assenza di HbsAg e anti HBs], procedere come al punto2);
4. Anti-HCV, se positivo praticare HCV RNA con PCR;
5. Titolazione anticorpi anti CMV (IgG, IgM), CMV DNA con PCR e/o urinocultura per CMV;
6. Titolazione anticorpi contro EBV;
7. Se HCV RNA è positivo, prendere in considerazione una biopsia epatica basale per valutare il grado di epatite e la necessità di instaurare una terapia;
8. In assenza di positività degli esami precedenti prendere in considerazione un'epatite autoimmune, morbo di Wilson (controllare ceruloplasmina), un'ostruzione biliare, un'epatite tossica, una malattia metabolica.

### B. Follow-up dei pazienti con epatite documentata

La presenza contemporanea di epatite e accumulo di ferro fa aumentare il rischio di danno epatico. Una chelazione del ferro e il trattamento dell'epatite virale è cruciale per preservare la funzionalità del fegato.

- Tutti i pazienti con epatite dovrebbero essere sottoposti a biopsia epatica almeno una volta;
  - Tutti i pazienti di età superiore ai 18 anni, che hanno un'epatite B o C devono essere monitorizzati per epatocarcinoma con l'alfa-fetoproteina (ad intervalli di 6-12 mesi nel basso rischio, di 1-2 nell'alto rischio) e di un'ecografia (ogni 12 mesi nel basso rischio; 3-6 nell'alto rischio), specie in quei casi con evidenza istologica di cirrosi. La terapia per l'epatite C verrà controllata con la biopsia seguendo i criteri convenzionali per l'infiammazione (grading) e per la fibrosi (staging);
  - Nei casi di nuova insorgenza di epatite C è importante attuare un trattamento precoce con Interferon ;
  - In presenza di ALT elevate e di uno stadio 2/4 di fibrosi e/o 2/4 di flogosi alla biopsia, è indicato il trattamento.
-

Per quanto riguarda il trattamento si rimanda alle Linee Guida sulle Complicanze Epatiche in fase di elaborazione.

---

## **COMPLICANZE TROMBOEMBOLICHE**

I pazienti affetti da talassemia intermedia hanno un aumentato rischio trombotico rispetto alla popolazione generale ( Taher ASH 2005, Cappellini BJH 2002) .

## **FATTORI DI RISCHIO TROMBOTICO**

- 1) Splenectomia, che favorisce l'incremento delle PLT e degli Ebo circolanti ;
- 2) Incremento dell'attività procoagulante delle cellule eritroidi danneggiate, favorita dalla splenectomia;
- 3) Possibile coereditarietà di difetti dei fattori della coagulazione;
- 4) Riduzione delle proteine S e C;
- 5) Sofferenza dell'endotelio;
- 6) Epatopatia
- 7) Crioglobulinemia
- 8) Eventuale terapia estroprogestinica.

Gli eventi trombotici più frequenti sono le TVP anche se si può verificare qualsiasi altro tipo di evento trombotico (trombosi portale, embolia polmonare, lesioni cerebrali silenti,stroke).

## **INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

### *PROFILASSI*

E' necessario:

- 1) Considerare terapia trasfusionale in occasione di interventi chirurgici.
- 2) Terapia con eparina a basso peso molecolare
  - a) il giorno prima, e per 6-10 gg dopo l'intervento anche in pazienti con età inferiore ai 40 anni; nei bambini non esistono dati basati sull'evidenza sull'opportunità di eseguire profilassi con eparina;
  - b) parto , prolungata immobilizzazione, fratture;
- 3) terapia con antiaggreganti in pazienti splenectomizzati con numero di PLT > 700.000,sebbene non vi siano dati basati sull'evidenza.

## **TERAPIA DELL'EVENTO TROMBOTICO**

- 1) dopo il primo evento trombotico : terapia anticoagulante orale per 3-6 mesi;
- 2) in caso di ricorrenti eventi trombotici considerare una terapia anticoagulante orale a vita.

## **OSTEOPOROSI**

L'osteopenia e l'osteoporosi, sono di frequente riscontrate nella TI, in particolare nei pazienti adulti con bassi livelli di Hb, una significativa espansione midollare ed un accumulo di ferro moderato-severo.

In presenza di osteoporosi documentata con DEXA, l'approccio terapeutico è equivalente a quello proposto nella TM.

In particolare viene consigliato a scopo preventivo:

- esercizio fisico
- apporto di calcio con la dieta
- astensione dal fumo e dall'elevato consumo di alcool

A scopo terapeutico:

- somministrazione di calcio e vitamina D dopo controllo di calcemia e calciuria
- uso di bifosfonati

## **ENDOCRINOPATIE**

Le complicanze endocrinologiche sono comunemente osservate nelle sindromi Talassemiche come conseguenza del sovraccarico di ferro ma sono meno frequenti nella talassemia intermedia rispetto alla talassemia major.

Una volta diagnosticata la complicanza endocrina, l'approccio terapeutico è sovrapponibile a quello applicato nella talassemia major

## **CALCOLOSI DELLA COLECISTI**

In presenza di calcolosi sintomatica è indicata la colecistectomia.

Nei pazienti non splenectomizzati è preferibile la colecistectomia endoscopica, mentre nei pazienti splenectomizzati occorre una valutazione individuale rispetto all'opzione della chirurgia tradizionale.

Nei pazienti con calcolosi asintomatica indirizzati alla splenectomia, va valutata l'opportunità di una chirurgia combinata.

## COMPLICANZE INFETTIVE

Le infezioni acute e croniche sono importanti cause di morbilità e mortalità nelle sindromi talassemiche.

Possiamo distinguere :

1. Complicanze infettive dopo splenectomia: la splenectomia predispone a infezioni da batteri capsulati, pertanto, si rende necessaria la vaccinazione contro lo *Streptococcus pneumoniae*. *Si ritiene utile, inoltre, la vaccinazione contro gli altri germi capsulati più comuni (Haemophilus Influenzae e Neisseria meningitidis)* responsabili di infezioni gravi, talora mortali. Esistono linee guida del British Committee of Standards in Haematology per la prevenzione delle infezioni post-splenectomia. La vaccinazione va ripetuta ogni 5 anni. Inoltre, nei pazienti splenectomizzati è raccomandata profilassi antibiotica con penicillina, amoxicillina o eritromicina per i primi due anni dopo l'intervento e in età infantile. In ogni caso, quando un paziente splenectomizzato presenta febbre, è raccomandata una pronta valutazione medica e l'inizio precoce di una terapia antibiotica ad ampio spettro nell'attesa degli esiti degli esami colturali. Una adeguata informazione del paziente, ripresa periodicamente durante il follow-up, è indispensabile per mantenere nel tempo la necessaria attenzione al problema.
2. Complicanze infettive legate alle trasfusioni di sangue: nei pazienti trasfusi in epoca precedente alla selezione e allo screening dei donatori di sangue, potrebbero essere presenti infezioni da virus epatotropi (HBV, HCV, HDV) e meno frequentemente da HIV.  
Ogni paziente con talassemia intermedia deve essere vaccinato per l'epatite B. La vaccinazione per l'epatite A è consigliata nei pazienti con epatopatia cronica, come profilassi dell'epatite fulminante.  
Sono state descritte inoltre infezioni da virus citomegalico, HTLV-I/II e da plasmodio della malaria.

## EMOSIDEROSI SECONDARIA

### ***ETA' PRE-PUBERE***

1. Paziente con diagnosi in età prepubere con fenotipo severo si rimanda alle indicazioni per la terapia chelante nella talassemia major ( TIF traduzione);
2. Paziente con diagnosi di fenotipo lieve in età prepubere : a) monitorare stato del ferro con particolare attenzione alla percentuale della saturazione della transferrina; b) almeno una volta dopo i 5 anni di età misurare accumulo di ferro epatico (LIC).

### ***Indicazioni ad una terapia ferro-chelante in soggetto con fenotipo lieve in età prepubere (da personalizzare):***

- a) *ferritina >800ng/ml associato a saturazione della transferrina >60% e LIC=>4mg/gr/peso secco;*

b) saturazione della transferrina >60%, LIC=>4mg/gr/peso secco, ferritina <800ng/ml;

**Indicazioni ad una terapia ferro-chelante blanda( 2-3 gg/settimana) in soggetto con fenotipo lieve in età prepubere (da personalizzare):**  
saturazione della transferrina >60% o LIC=<4mg/gr/peso secco o ferritina >800ng/ml.

Lo stato del ferro va comunque monitorato in tutte le altre situazioni.

### **ETA' POST-PUBERALE**

1. Fenotipo severo: adeguare terapia ferro-chelante alla terapia trasfusionale ed al grado del sovraccarico di ferro;
2. Fenotipo lieve: vedi criteri terapia chelante in età pre-pubere

La Risonanza Magnetica Nucleare può dare utili indicazioni nella valutazione del sovraccarico di ferro cardiaco nella talassemia intermedia ed è possibile che tale metodica venga in futuro considerata importante nel processo decisionale. Ove disponibile, la valutazione periodica mediante biosusciometria magnetica SQUID può aiutare la gestione del paziente con talassemia intermedia.

### **SPLENECTOMIA**

Il problema della splenectomia attualmente si pone prevalentemente nel paziente in età pubere. Nel paziente pre-pubere è da considerare nei casi con fenotipo severo in terapia trasfusionale qualora aumenti il consumo trasfusionale o compaiano segni di ipersplenismo.

Nel paziente adulto con fenotipo severo, la splenectomia viene considerata con l'obiettivo di incrementare i livelli di emoglobina.

Sia nei pazienti con fenotipo severo che in quelli con fenotipo lieve la splenectomia è da considerare soprattutto quando:

- a) compaiono segni rilevanti di ipersplenismo;
- b) per importante splenomegalia (ingombro addominale) con sintomi ed aumentato rischio di rottura traumatica

In ogni caso ed a qualsiasi età, la splenectomia nella talassemia intermedia va attualmente presa in considerazione con molta cautela rispetto al passato, visti:

- ❑ i diminuiti rischi della terapia trasfusionale
- ❑ la miglior efficacia della terapia chelante
- ❑ la miglior conoscenza degli effetti negativi a lungo termine della splenectomia (in particolare trombofilia e rischio infettivo)
- ❑ la possibilità di trattamento in casi selezionati con HU

Per le vaccinazioni e la profilassi antibiotica si rimanda alle raccomandazioni riportate per la talassemia major ed a quelle descritte nel paragrafo sulle complicanze infettive.

Per il rischio di trombosi portale post-splenectomia è opportuno attuare adeguata terapia antiaggregante dopo l'intervento e monitorare l'albero portale mediante eco-doppler.

## **TERAPIA DI SUPPORTO**

Il deficit di folati è secondario all'aumentato fabbisogno da parte dei precursori eritroidi. Utile il dosaggio alla prima diagnosi e in presenza di decrementi dell'Hb non riconducibili ad altre cause.

*Terapia:* supplemento continuo con folati.

## **GRAVIDANZA**

*E' opportuno prima di intraprendere una gravidanza valutare :*

- 1) se il partner è portatore sano di talassemia o emoglobinopatie;
- 2) il sovraccarico di ferro ;
- 3) il rischio trombotico;
- 4) il rischio cardiologico;

*Terapia prima della la gravidanza :*

- 1) inizio o intensificazione del trattamento ferro-chelante se si documenta un sovraccarico di ferro;
- 2) sospensione di un eventuale trattamento con HU almeno sei mesi prima della gravidanza;
- 3) iniziare la terapia trasfusionale nelle forme severe

*Approccio in caso di gravidanza in atto:*

- 1) sospensione della terapia ferro-chelante con eventuale ripresa dopo il quinto mese di gravidanza;
- 2) terapia trasfusionale : a) indicata dopo il primo trimestre nelle forme severe;  
b) condizionata dai valori di Hb e dai parametri di accrescimento fetale nelle forme lievi.

## BIBLIOGRAFIA

- Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Polonifi A, Moysakis I, Diamanti-Kandaraki E, Papalambros E.** Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia. *Ann Hematol.* 2005 Jun;84(6):353-7.
- Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, Joussef J, Rombos J, Loukopoulos D.** Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood.* 2001 Jun 1;97(11):3411-6.
- Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G, Baldassarri M, Galimberti M, Giardini C, Martinelli F, Polchi P, Polizzi V, Ripalti M, et al.** Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol.* 1995 Apr;89(4):757-61.
- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, Lucarelli G.** Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000 Dec 7;343(23):1740.
- Camaschella C, Gonella S, Calabrese R, Vischia F, Roetto A, Graziadei G, Mazza U, Cappellini MD.** Serum erythropoietin and circulating transferrin receptor in thalassemia intermedia patients with heterogeneous genotypes. *Haematologica.* 1996 Sep-Oct;81(5):397-403.
- Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP.** Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2000 Nov;111(2):467-73.
- Cazzola M, Beguin Y, Bergamaschi G, Guarnone R, Cerani P, Barella S, Cao A, Galanello R.** Soluble transferrin receptor as a potential determinant of iron loading in congenital anaemias due to ineffective erythropoiesis. *Br J Haematol.* 1999 Sep;106(3):752-5.
- Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P.** A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion.* 1997 Feb;37(2):135-40.
- Cianciulli P, di Toritto TC, Sorrentino F, Sergiacomi L, Massa A, Amadori S.** Hydroxyurea therapy in paraparesis and cauda equina syndrome due to extramedullary haematopoiesis in thalassaemia: improvement of clinical and haematological parameters. *Eur J Haematol.* 2000 Jun;64(6):426-9.
- Derchi G, Fonti A, Forni GL, Cappellini MD, Turati F.** Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J* 1999;138:384.
- Eldor A, Rachmilewitz EA.** The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood.* 2002 Jan 1;99(1):36-43. Review.
- Fiorelli G, Fargion S, Piperno A, Battafarano N, Cappellini MD, Galanello R, Cao A.** Relationship between genotype and phenotype. Thalassemia intermedia. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Jun 30;850:325-33. Review.

**Fiorelli G, Fargion S, Piperno A, Battafarano N, Cappellini MD** Iron metabolism in thalassemia intermedia. *Haematologica*. 1990 Sep-Oct;75 Suppl 5:89-95.

**Golematis B, Tzardis P, Legakis N, Persidou-Golemati P.** Overwhelming post-splenectomy infection in patients with thalassemia major. *Mt Sinai J Med*. 1989 Mar;56(2):97-8.

**Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H.** Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 1999;130:506-9.

**Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Ellegaard J.** Non-invasive assessment of tissue iron overload in the liver by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol*. 1994 May;87(1):171-84.

**Manfre' L, Giarratano E, Maggio A, Banco A, Vaccaro G, Lagalla R.** MR imaging of the brain: findings in asymptomatic patients with thalassemia intermedia and sickle cell-thalassemia disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Dec;173(6):1477-80.

**Mazza P, Giua R, De Marco S, Bonetti MG, Amurri B, Masi C, Lazzari G, Rizzo C, Cervellera M, Peluso A, et al.** Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. *Haematologica*. 1995 Sep-Oct;80(5):398-404.

**Olivieri NF, Rees DC, Ginder GD, Thein SL, Waye JS, Chang L, Brittenham GM, Weatherall DJ.** Elimination of transfusions through induction of fetal hemoglobin synthesis in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Jun 30;850:100-9.

**Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ.** Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet*. 1979 Oct 20;2(8147):819-21.

**Pootrakul P, Kitcharoen K, Yansukon P, Wasi P, Fucharoen S, Charoenlarp P, Brittenham G, Pippard MJ, Finch CA.** The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood*. 1988 Apr;71(4):1124-9.

**Rigano P, Manfre' L, La Galla R, Renda D, Renda MC, Calabrese A, Calzolari R, Maggio A.** Clinical and hematological response to hydroxyurea in a patient with Hb Lepore/beta-thalassemia. *Hemoglobin*. 1997 May;21(3):219-26.

**Wainscoat JS, Thein SL, Weatherall DJ.** Thalassaemia intermedia. *Blood Rev*. 1987 Dec;1(4):273-9.

**Working Party of the British Committee for Standards in Haematology. Clinical Haematology Task Force.** Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ* 1996;312:430-4.



**Tab. I. Genotipi che più frequentemente determinano un quadro di Talassemia Intermedia**

Omozigosi o doppia eterozigosi per mutazioni $\beta^+$ lievi o $\beta^{++}$ silenti
Omozigosi o doppia eterozigosi per mutazioni $\beta$ severe associate ad $\alpha$ -talassemie
Omozigosi o doppia eterozigosi per mutazioni $\beta$ severe associate ad una o più alterazioni che aumentano la sintesi di catene $\gamma$ globiniche: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\delta\beta</math>-talassemie</li> <li>- HPFH selezionati o non</li> <li>- polimorfismo</li> <li>- 158,5' del promotore <math>G\gamma</math></li> <li>- A<math>\delta</math>I 4bP -225 -222</li> </ul>
Eterozigosi per un difetto $\beta$ e presenza di triplo gene $\alpha$
Altre alterazioni dell'Hb con un fenotipo simile alla $\beta$ Talassemia Intermedia
Eterozigosi per un difetto $\beta$ associato a varianti con ridotta sintesi o instabili (Hb E, Hb Knossos, Hb Neapolis)

**TAB. II. Elenco dei principali genotipi  $\beta$ -talassemici in accordo alle loro gravità**

Genotipo*		
Severo	Lieve	Silente
Fr Cd 5 -CT	- 88 C>A, C>T	- 101 C>T
Fr Cd 6 -A	- 87 C>G, C>A, C>T	- 92 C>T
Fr Cd 8 -AA	- 86 C>A	+ 10 -T
Cd 8/9 +C		+ 33 C>G
Cd 30 G>C	IVS1. nt 6 T>C	IVS2. nt 844 T>A
IVS1.nt 1 G>A	Poly-A nt 1584 T>C	6 bp 3' $\beta$ C>T (+1480)
IVS1.nt 2 T>A, T>G	Poly-A nt 1585 A>G	12 nt 5'Poly-A (+1570)
IVS1.nt 5 G>A,G>C,G>T	Poly-A nt 1586 A>G	
IVS1. nt 110 G>A	Poly-A nt 1584 A>G	
IVS1. nt 116 T>G		
IVS1. nt 130 G>C, G>A		
Cd 39 C>T		
Fr Cd 44 -C		
Fr Cd 76 -C		
IVS2. nt 1 G>A		
IVS2. nt 705 T>C		
IVS2. nt 745 C>G		
IVS2. nt 654		
IVS2. nt 850		

Bibliografia:

\*<http://globin.cse.psu.edu/globin>

Tab. III. Valutazione di massima delle alterazioni ossee nella talassemia

0	assenza di alterazioni visibili
1	alterazioni talasemiche apprezzabili da personale esperto
2	alterazioni talasemiche ben visibili ma non deformanti
3	alterazioni deformanti (in grado di diminuire significativamente la qualità di vita)