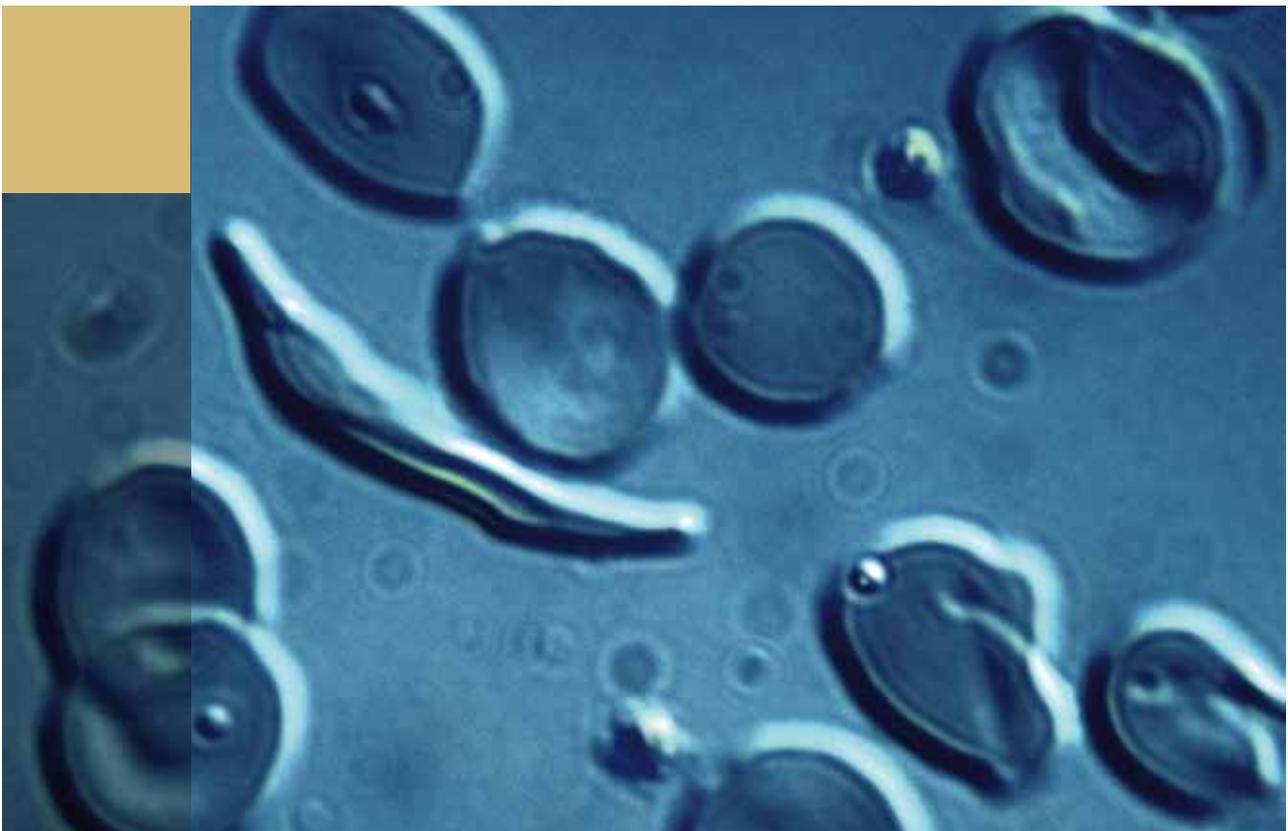




# Conoscere le talassemie



Una guida su terapia, qualità della vita  
e strutture di assistenza

L'INIZIATIVA È STATA REALIZZATA  
GRAZIE A UN CONTRIBUTO DI





# Conoscere le talassemie

Una guida su terapia, qualità della vita  
e strutture di assistenza



# Sommario

1. Storia e geografia delle talassemie .....	7
2. Talassemia: cause e sintomi .....	14
<i>Le forme di talassemia</i> .....	15
<i>La diagnosi</i> .....	20
3. Le talassemie <i>major</i> .....	23
<i>La terapia</i> .....	35
4. Il sovraccarico di ferro .....	39
5. La terapia del sovraccarico di ferro.....	47
6. Compliance e farmacocinetica.....	65
7. Vivere con la talassemia.....	73
8. Strutture di assistenza clinica per pazienti talassemici ....	79



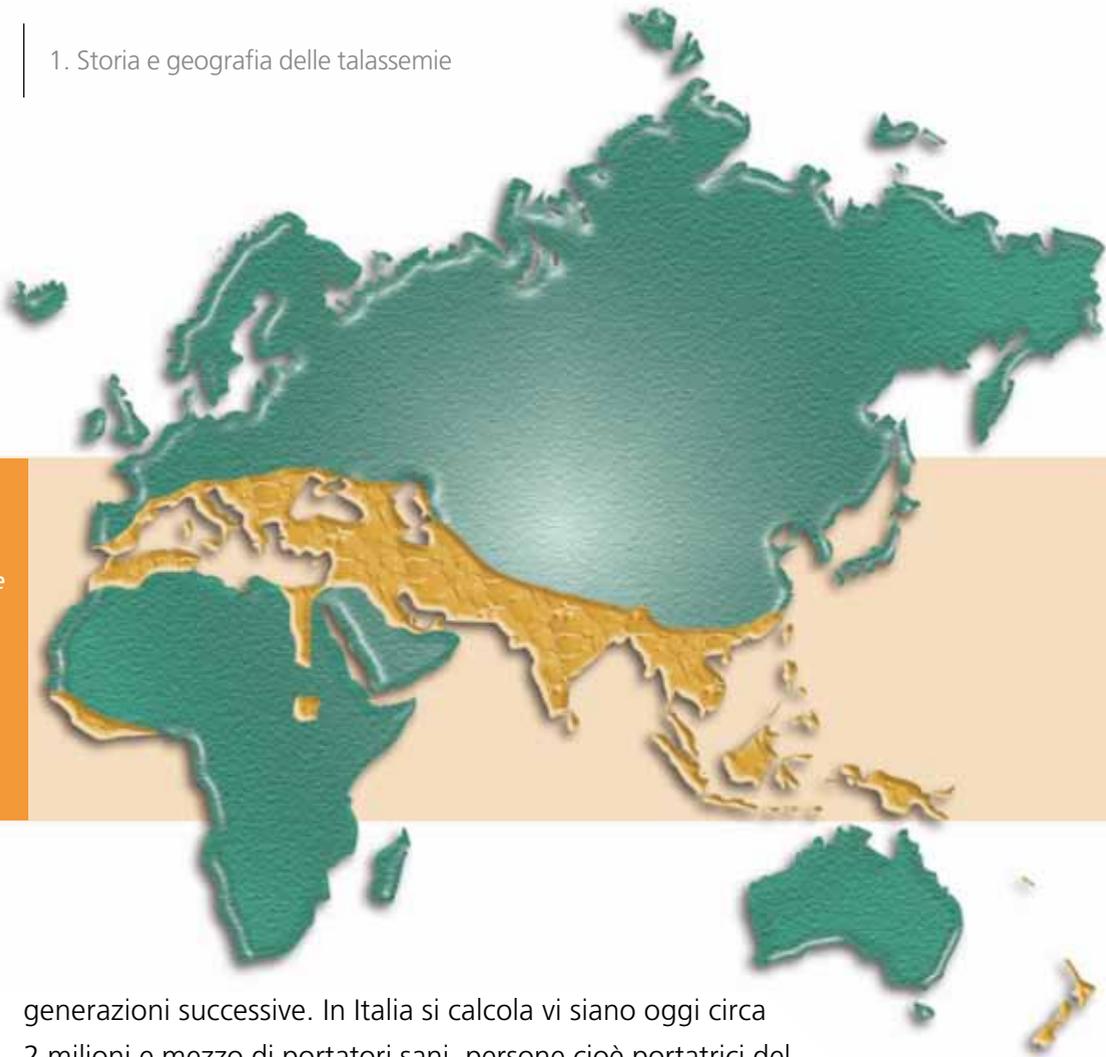
## 1

# Storia e geografia delle talassemie

Le talassemie sono malattie genetiche caratterizzate da un trasporto difettoso dell'ossigeno da parte dei globuli rossi; sono diffuse prevalentemente tra le popolazioni di origine mediterranea, africana e asiatica, abitanti una fascia tropicale e sub tropicale estesa dal Mediterraneo al Sud-Est Asiatico. È probabile che la presenza delle talassemie in queste regioni sia collegata alla diffusione della malaria: il *Plasmodium falciparum*, cioè il parassita che provoca la malaria, si sviluppa infatti all'interno dei globuli rossi dell'ospite infettato, e li distrugge.

Alcune persone con talassemia presentano dei globuli rossi alterati che sono più difficili da aggredire per il plasmodio, pur permettendo loro di condurre una vita relativamente normale. Questi pazienti, dunque, non contraggono la malaria, e si possono riprodurre con maggior successo rispetto agli individui talassemici, trasmettendo così il gene alterato alle

Distribuzione  
geografica  
della  
talassemia



generazioni successive. In Italia si calcola vi siano oggi circa 2 milioni e mezzo di portatori sani, persone cioè portatrici del difetto genetico, che non presentano sintomi; sono concentrati soprattutto in Sardegna, Sicilia, nelle regioni meridionali, ma anche nel Delta del Po. Si calcola siano invece 7.000 le persone affette dalla forma più severa di talassemia, quella omozigote o talassemia *major* o morbo di Cooley.

Questa malattia ha accompagnato l'uomo, e in particolare le popolazioni mediterranee, per migliaia di anni: secondo alcuni studiosi, le prime testimonianze di alterazioni ossee tipiche della talassemia si possono rintracciare in fossili risalenti al Paleolitico trovati in Sicilia. Altri invece ritengono che la malattia sia stata introdotta in Italia da coloni provenienti dalla Grecia, arrivati sulle nostre coste attorno al VIII secolo a.C.

Ma lo studio sistematico delle talassemie è iniziato solo nel 1925, quando due pediatri statunitensi, **Thomas Cooley** e **Pearl Lee**, descrissero all'American Pediatric Society il caso di cinque bambini cui era stata diagnosticata la cosiddetta malattia di von Jaksch, o anemia pseudoleucemica. I bambini presentavano anemia, ingrossamento della milza e fegato, colorazione subitica, presenza nel sangue di globuli bianchi e rossi immaturi. A colpire i due pediatri, però, erano stati soprattutto altri elementi clinici, in particolare l'allargamento delle ossa del cranio e del volto, lo scolorimento della pelle e «vistosi cambiamenti nelle ossa lunghe». Cooley e i suoi collaboratori ipotizzarono quindi che i sintomi potessero dipendere da una malformazione congenita del tessuto emopoietico. Più tardi, esaminando diversi altri casi, Cooley si accorse che i pazienti avevano molto frequentemente un'origine mediterranea (erano soprattutto italiani e greci), che la malattia presentava una forte familiarità, cioè si trasmetteva dai genitori ai figli, e che quelle alterazioni ossee che tanto l'avevano colpito erano spesso correlate a particolari quadri ematologici. Dalle osservazioni del ricercatore americano deriva il nome di "morbo di Cooley".

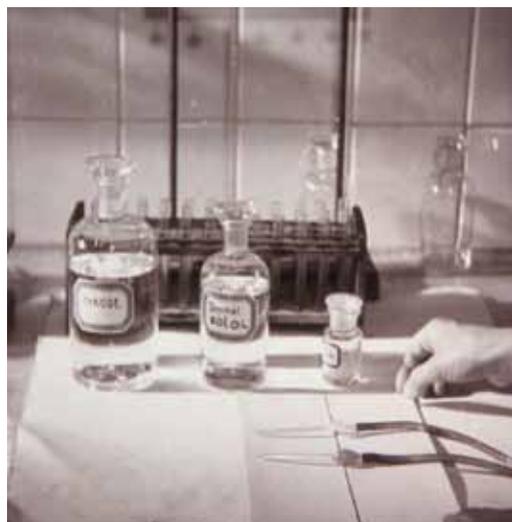
A stylized map of Italy with several regions highlighted in orange, indicating the prevalence of thalassemia. The highlighted areas include Sicily, Sardinia, and parts of the southern Italian peninsula and islands.

Nel frattempo anche in Italia si lavorava per comprendere meglio questa malattia. A Ferrara, **Fernando Rietti** individuò e descrisse la forma clinica intermedia delle talassemie. Dopo le osservazioni di Rietti, anche **Enrico Greppi** nel 1928 e **Ferdinando Micheli** nel 1929 puntarono la loro attenzione su questa forma specifica di talassemia, che per molti anni venne riconosciuta a livello internazionale come "malattia Rietti-Greppi-Micheli".



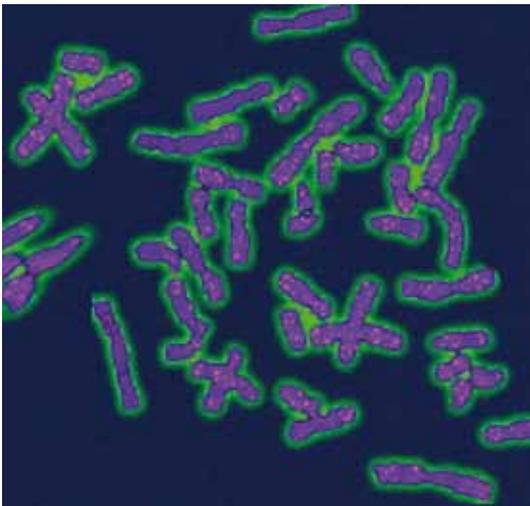
Il termine “talassemia” venne invece introdotto nel 1932 da George Whipple, premio Nobel nel 1934 per le ricerche sulla fisiopatologia e la terapia dell’anemia perniciosa, e da William Bradford, che lavoravano alla Rochester University, negli Stati Uniti. Il nome talassemia venne scelto perché descriveva bene questa malattia del sangue che si manifestava con particolare frequenza nei paesi affacciati sul mar Mediterraneo, in greco *thalassa*.

Molti ricercatori formularono diverse ipotesi sulla natura genetica della malattia (tra questi Heinrich Lehndorf, Jean Caminopetros, Maxwell Wintrobe, William Dameshek). Ma fu l'italiano **Ignazio Gatto** che negli anni Quaranta propose finalmente l’interpretazione corretta. Egli ipotizzò che la talassemia fosse una condizione ereditaria mortale nell’omozigote (cioè nell’individuo che ha i geni alterati sia sul cromosoma paterno sia su quello materno) e rappresentasse nell’eterozigote (che ha geni alterati solo su un cromosoma) soltanto un tratto minore e non patologico. Pur essendo corretta, l’ipotesi di Gatto restò all’epoca assai controversa: la casistica era molto limitata, circa una decina di famiglie, e il comportamento ereditario



della malattia sembrava non rispondere allo schema di trasmissione tipico dei caratteri mendeliani. In realtà, questo era dovuto soprattutto alle difficoltà di individuare dei tratti caratteristici, difficoltà rese ancora maggiori dal fatto che a quell'epoca non erano ancora stati sviluppati metodi diagnostici affidabili e standardizzati. Mancavano poi indagini epidemiologiche associate alle osservazioni ematologiche e agli studi clinici. Per queste ragioni, l'ipotesi di Gatto, peraltro lasciata senza seguito e approfondimenti dal suo stesso autore, trovò scarsa accoglienza nella comunità scientifica.

È stato il lavoro di **Ezio Silvestroni** e **Ida Bianco** tra il 1943 e il 1946 all'Università di Roma a chiarire conclusivamente i termini della questione. I due ricercatori italiani dimostrarono infatti che **la talassemia major era causata da un'anomalia ereditaria dei globuli rossi, che appaiono più piccoli di quelli normali, da loro chiamata microcitemia**. Furono loro a dimostrare, con ampi studi di popolazione, che la malattia era estremamente frequente in Italia e che compariva solo negli individui con entrambi i genitori microcitemici, mentre quando solo uno dei genitori era microcitemico i figli nascevano sani.



*A sinistra  
Ida Bianco ed Ezio Silvestroni  
con il personale medico dell'Istituto  
Provinciale per l'Infanzia di Ferrara*

*Al centro  
1945. Soluzioni saline e micropipette  
utilizzate per l'esame  
della resistenza globulare osmotica*

*A destra  
Cromosomi visti  
attraverso il microscopio*



SOPRA

*Il piccolo laboratorio  
"da campo"  
di Ezio Silvestroni  
e Ida Bianco*

SOTTO

*Una scena tratta  
dal film-documentario  
"La Microcitemia"  
(1951),  
di Ezio Silvestroni  
e Ida Bianco*

Dal 1943, anno in cui iniziano le ricerche sulla microcitemia, al 1948, Silvestroni e Bianco condussero vasti studi epidemiologici su tutto il territorio nazionale e prepararono, primi al mondo per la talassemia, una mappa accurata della distribuzione della malattia in Italia. I risultati delle ricer-

che rivelarono un quadro preoccupante, con la presenza di numerosi focolai microcitemici disseminati su tutto il territorio, in particolare nelle zone del Delta del Po e nelle regioni insulari, Sardegna e Sicilia, dove l'incidenza dei portatori arrivava a oltre il 20 per cento della popolazione. Per circa vent'anni, sino a oltre la metà degli anni Sessanta, questa estesa e capillare opera di studio epidemiologico realizzata da Silvestroni e Bianco in tutta Italia interessò circa 100.000 soggetti.

Sulla base di questa impressionante mole di dati raccolti, i due stabilirono definitivamente la relazione genetica tra il **"morbo di Cooley"** e microcitemia.



*Un articolo apparso sul "Il Tempo" nel 1959*

Nel corso di queste ricerche, tra l'altro, Silvestroni e Bianco identificarono per primi alcuni casi di associazione tra anemia falciforme e talassemia, una condizione cui diedero il nome di **"malattia microdrepanocitica"**.

Oggi, con gli sviluppi della diagnosi precoce, le possibilità di inizio tempestivo della terapia trasfusionale, lo sviluppo della terapia chelante – che ha lo scopo di eliminare il ferro in eccesso che si accumula nell'organismo a seguito delle frequenti trasfusioni di sangue a cui si devono sottoporre i malati di talassemia – e il miglioramento delle tecniche di trapianto di midollo osseo, si sono aperte nuove possibilità per assicurare una qualità della vita adeguata ai pazienti con talassemia.



## Talassemia: cause e sintomi

Le talassemie sono un gruppo di disturbi genetici provocati dall'alterazione della sintesi dei componenti dell'emoglobina (Hb), quella proteina contenuta nei globuli rossi che cattura l'ossigeno dai polmoni e lo trasporta nei diversi tessuti e, viceversa, raccoglie l'anidride carbonica prodotta nei tessuti e la trasporta ai polmoni, dove viene eliminata.

L'emoglobina è un polimero, cioè una proteina "grossa", perché è costituita da quattro catene proteiche più piccole (dette sub-unità, o globine). Negli adulti ogni molecola di emoglobina, denominata HbA, contiene due subunità di tipo  $\alpha$  e due subunità di tipo  $\beta$ , mentre nel feto è presente un'altra emoglobina, l'HbF, formata da due subunità  $\alpha$  e da due subunità chiamate  $\gamma$ . I geni di queste catene proteiche si

trovano su due cromosomi diversi: sul cromosoma 16 troviamo quattro geni  $\alpha$ , mentre i due geni  $\beta$  si trovano sul cromosoma 11; sempre sul cromosoma 11 troviamo altri geni globinici (il cui insieme definisce il cosiddetto Cluster  $\beta$ -globinico), fra cui due geni  $\delta$  che producono le  $\delta$ -globine presenti nella HbA2, normalmente presente in piccola percentuale e aumentata nei portatori sani di  $\beta$ -talassemia. Proprio in base alle alterazioni che colpiscono i diversi geni globinici, si riconoscono tre tipi di talassemia: l' $\alpha$ -talassemia, nella quale viene a mancare la produzione di  $\alpha$ -globina, la  $\beta$ -talassemia, nella quale il difetto riguarda la produzione di  $\beta$ -globina e la  $\delta$ -talassemia.



## LE FORME DI TALASSEMIA

### Le $\alpha$ -talassemie

In questa variante della malattia risulta ridotta la produzione di  $\alpha$ -globina. Il risultato è un eccesso di  $\beta$ -globina. Le catene  $\beta$  in eccesso formano dei tetrameri, cioè si assemblano in gruppi di quattro. Queste molecole sono instabili e, precipitando all'interno dei globuli rossi, li danneggiano.

Dei quattro geni che regolano la produzione di  $\alpha$ -globina, due sono di derivazione materna e due di derivazione paterna. A seconda del numero di geni mancanti o mutati, la malattia può assumere forme più o meno gravi.

Quando sono coinvolti tutti e quattro i geni, per esempio, si ha una condizione gravissima chiamata idrope fetale, che consiste in un anormale accumulo di fluido sieroso nei tessuti. In questi casi, in genere il feto muore durante la gravidanza o subito dopo la nascita. Tuttavia, in quelli che sopravvivono, è possibile intervenire immediatamente con trasfusioni regolari, in modo da consentire ai piccoli una vita simile a quella dei pazienti colpiti da  $\beta$ -talassemia.

Se invece i geni coinvolti sono tre, si parla di malattia da emoglobina H. Questo significa che nel sangue sono presenti due emoglobine instabili, nel feto l'emoglobina di Bart (formata da quattro catene  $\gamma$ ) e nell'adulto l'emoglobina H (formata da quattro catene  $\beta$ ). Il risultato di queste mutazioni è un'anemia ipocromica microcitica (una condizione di scarso contenuto di emoglobina e globuli rossi di dimensioni ridotte). La malattia di solito compare durante l'infanzia o la prima età adulta,



**L' $\alpha$ -talassemia ha una frequenza elevata nelle popolazioni mediterranee e in alcune regioni dell'Asia, ed è particolarmente diffusa in Sardegna. In questa regione circa un terzo della popolazione è composto da portatori silenti e il 2,3% degli individui sono portatori classici. La frequenza della malattia da emoglobina H è di circa 7 individui su mille. Nelle altre regioni italiane l' $\alpha$ -talassemia è presente, anche se molto meno frequente.**

e si manifesta con anemia o splenomegalia (cioè l'ingrossamento della milza). Se la mutazione coinvolge due dei quattro geni, si parla di talassemia  $\alpha$  di tipo 1. I due geni sani consentono una produzione di globuli rossi quasi normale, anche se con una leggera anemia ipocromica microcitica. L'alterazione in questa forma può essere scambiata con un'anemia da deficienza di ferro, e quindi curata in modo sbagliato. Gli individui colpiti da questa forma vengono definiti portatori classici.

Se solo uno dei quattro geni  $\alpha$  è interessato, si ha una talassemia  $\alpha$ -minor o  $\alpha$ -talassemia di tipo 2, con effetti minimi. Tre geni integri sono sufficienti per una normale produzione di emoglobina, e nelle persone in cui si è verificata questa mutazione non si hanno né anemia né ipocromia. Si parla in questo caso di portatori silenti di  $\alpha$ -talassemia.

## Le $\beta$ -talassemie

**Sono causate da mutazioni del gene  $\beta$ -globinico, situato sul cromosoma 11. In questo caso, alla base della malattia c'è una minore produzione di  $\beta$ -globina, e di conseguenza un relativo eccesso di catene  $\alpha$ . Queste però, a differenza di quanto accade nell' $\alpha$ -talassemia, non formano tetrameri. Piuttosto, si legano alle membrane dei globuli rossi danneggiandole e, ad alte concentrazioni, tendono a formare aggregati tossici. L'entità del danno dipende dalla natura della mutazione. Le mutazioni  $\beta^0$  (beta zero) impediscono del tutto la formazione di catene  $\beta$ ; altre ( $\beta^+$  e  $\beta^{++}$ ) la consentono ma solo parzialmente.**



Ogni individuo ha due alleli della globina  $\beta$ , uno ereditato dalla madre e uno dal padre. Se entrambi gli alleli sono colpiti da mutazioni, si ha il morbo di Cooley, o  $\beta$ -talassemia *major*.

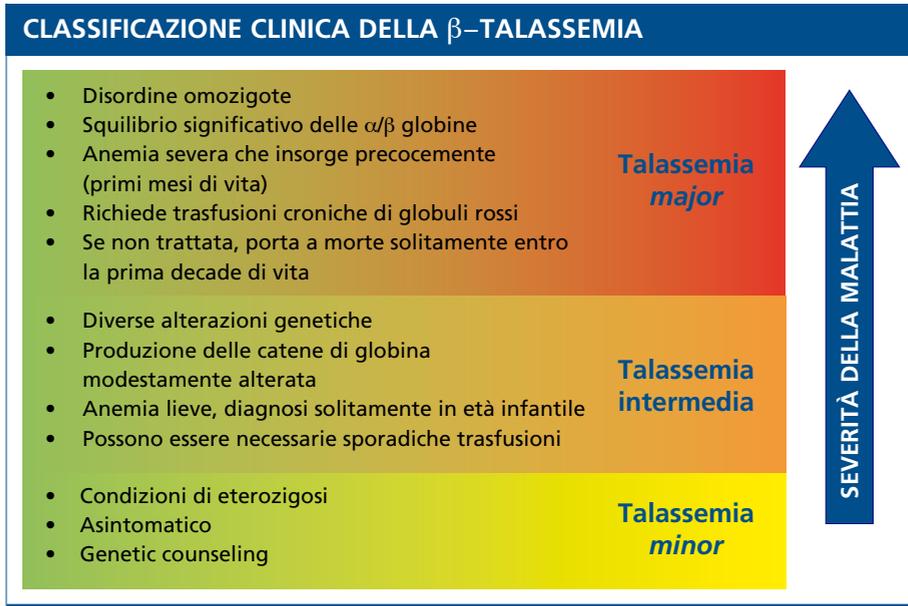
Se non trattato, questo disturbo causa la morte in giovane età. La terapia consiste in trasfusioni periodiche di globuli rossi concentrati, nella splenectomia (cioè l'asportazione chirurgica della milza) quando questa risulta troppo ingrossata o iperfunzionante, e nel trattamento dell'eccesso di ferro causato dalle trasfusioni.

Una cura definitiva di questa malattia è possibile oggi solo con il trapianto di midollo osseo (o di cellule staminali ematopoietiche raccolte dal sangue periferico o dal cordone ombelicale).

Se solo un allele della  $\beta$ -globina è colpito da una mutazione, si parla di stato di portatore di  $\beta$ -talassemia, che causa una leggera anemia con microcitosi evidenziabile tramite esami di laboratorio.

La maggior parte di questi soggetti può essere asintomatica e quindi i portatori spesso sono inconsapevoli del loro stato. Solo raramente e in particolari condizioni (es. carenza di acido folico o di ferro) essi possono presentare sintomi come debolezza e affaticamento, risolvibili facilmente somministrando ciò che manca.

Esiste poi una forma di talassemia intermedia, una condizione a metà strada tra la forma *major* e lo stato di portatore. Chi ne soffre può condurre di solito una vita normale, ma ogni tanto può avere bisogno di trasfusioni, per esempio in caso di malattia o di gravidanza, in base alla gravità dell'anemia.



## Le $\delta$ -talassemie

In condizioni normali circa il 2-3% dell'emoglobina adulta è composta da catene  $\alpha$  e  $\delta$  (HbA<sub>2</sub>). Proprio come nel caso della  $\beta$ -talassemia, possono verificarsi mutazioni che compromettono la capacità del gene specifico a produrre catene  $\delta$ . Quando una mutazione impedisce del tutto la formazione di catene  $\delta$  si parla di mutazione  $\delta^0$  (delta zero), mentre quando la riduce senza eliminarla del tutto si parla di  $\delta^+$ .

Un individuo che eredita due mutazioni  $\delta^0$  non è in grado di formare nessuna emoglobina A<sub>2</sub>. Tuttavia questa condizione è innocua dal punto di vista ematologico, perché solo il 2-3% dell'emoglobina

adulto normale è rappresentato dall'emoglobina  $A_2$ . L'individuo avrà in questo caso parametri ematologici normali (conta di eritrociti, emoglobina totale, volume corpuscolare medio, distribuzione dei globuli rossi). Chi eredita solo una mutazione del gene della  $\delta$ -talassemia presenterà una diminuzione dell'emoglobina  $A_2$ , ma anche in questo caso senza conseguenze ematologiche. Distinguere la  $\delta$ -talassemia è però particolarmente importante, perché a volte questa può mascherare la diagnosi dello stato di portatore sano di  $\beta$ -talassemia. In questa condizione si ha un aumento dell'emoglobina  $A_2$ , in genere del 4-6% (il valore normale è 2-3%). Tuttavia, se insieme al difetto  $\beta$ -talassemico vi è anche la mutazione per la  $\delta$ -talassemia, il valore dell'emoglobina  $A_2$  sarà ridotto fino a livelli normali, così che sarà più difficile diagnosticare la presenza della  $\beta$ -talassemia. Questo può essere particolarmente importante per la consulenza genetica, perché un bambino figlio di genitori entrambi portatori di talassemia  $\beta^0$  ha una possibilità su quattro di ereditare la talassemia *major*.

## LA DIAGNOSI

La presenza di anemia e una anamnesi familiare positiva per la talassemia (specie nelle popolazioni ad alto rischio come italiani, greci e asiatici) possono essere sufficienti per iniziare un iter diagnostico per la talassemia. Questo si basa su un esame del sangue periferico e su uno studio qualitativo e quantitativo delle frazioni dell'emoglobina (preferibilmente mediante metodica in HPLC).

### DIAGNOSI PRENATALE

Nel feto concepito da coppie a rischio, in quelle cioè in cui entrambi i genitori sono portatori sani, è possibile effettuare una diagnosi prenatale grazie

al prelievo di un campione di sangue o di tessuto fetale, con l'amniocentesi dopo la 14esima settimana di gestazione, oppure con la biopsia dei villi coriali, da eseguire entro il primo trimestre. Il DNA fetale viene quindi analizzato per identificare la mutazione specifica.

Una forma grave di  $\alpha$ -talassemia può essere diagnosticata in utero attraverso la rilevazione di un edema del feto grave ed esteso (idropo fetale) e di un feto malformato. In genere questo tipo di accertamenti viene condotto nel secondo trimestre di gravidanza, quando si verifica la sofferenza fetale. Questa condizione si traduce in aborto spontaneo o nel parto del feto morto. Se la diagnosi intrauterina è eseguita precocemente si può trasfondere il feto, per poi curarlo dopo la nascita come nella  $\beta$ -talassemia *major*.

## ESAME DELLO STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO

Sia la talassemia sia il semplice deficit di ferro sono associati ad anemia ipocromica microcitica. Uno striscio di sangue periferico (ovvero un sottile strato di sangue su un vetrino) può consentire di distinguere tra le due condizioni. Per lo stesso livello di anemia (misurata attraverso i livelli di emoglobina e il volume percentuale di sangue occupato dai globuli rossi o ematocrito) gli strisci talassemici mostrano infatti: microcitosi più pronunciata (le cellule sono più piccole che nel deficit di ferro) e anisocitosi (variazione delle dimensioni delle cellule rispetto a quelle evidenziabili nei deficit di ferro).

### **Altre caratteristiche degli strisci talassemici sono:**

- punteggiatura basofila, cioè la presenza di piccoli puntini viola all'interno degli eritrociti che rappresentano le catene  $\alpha$ -globiniche spaiate e cristallizzate della  $\beta$ -talassemia, presenti in modo meno marcato nelle anemie da deficit di ferro.

- elevata percentuale di cellule bersaglio (fino al 30%), cioè eritrociti con emoglobina insolubile che si concentra nel centro della cellula creando una struttura che ricorda quella di un bersaglio, caratteristica meno presente nell'anemia da deficit di ferro.

Inoltre, l'aspetto fisico di un paziente con  $\beta$ -talassemia non adeguatamente trattato è caratterizzato in genere da ittero (pelle e mucose di colorito giallastro a causa dell'accumulo nel sangue della bilirubina), deformità delle ossa del volto (ingrossamento delle mascelle, protrusione dei denti, ossa craniche preminenti) e splenomegalia (ingrossamento della milza), che compaiono già nei primi due anni di vita.



## 3 Le talassemie *major*

### Le complicanze

Negli ultimi vent'anni, il trattamento della talassemia *major* è migliorato in modo evidente, provocando un netto incremento nei tassi di sopravvivenza e un miglioramento nella qualità della vita dei malati (soprattutto di quelli che vivono nei paesi industrializzati). Ciò nonostante i pazienti continuano a dover fare i conti con una serie di complicanze, alcune delle quali dovute alla malattia stessa, altre invece alla terapia trasfusionale e al conseguente accumulo di ferro nel sangue e negli organi.

#### **CUORE**

Si stima che circa i due terzi dei decessi in pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia *major* siano dovuti a complicanze cardiache, che costituiscono un problema

anche nei pazienti con anemia sideroblastica e anemia falciforme politrasfusi. La maggiore deposizione di ferro si verifica nel sistema ventricolare e nello strato epicardiale, mentre negli atri e nel sistema di conduzione l'accumulo è minore. In generale, la gravità dei danni al cuore dipende dalla quantità di ferro depositata nelle singole fibre miocardiche e dal numero di fibre coinvolte. Se l'accumulo riguarda una grande proporzione di fibre miocardiche, il paziente può andare incontro a significativi problemi cardiaci. Al contrario, se l'accumulo di ferro è soprattutto limitato alle aree perinucleari con poche fibre coinvolte, il paziente è di solito solo lievemente compromesso.



**Il difetto cardiaco più comune provocato dal sovraccarico di ferro è la cardiomiopatia congestizia, causa di scompenso cardiaco. Altri possibili problemi comprendono la pericardite (l'infiammazione della membrana che racchiude il cuore), la cardiomiopatia restrittiva (cioè un cuore privo di elasticità che non si contrae né si espande normalmente), l'angina (dolore toracico provocato da un'ossigenazione insufficiente del tessuto cardiaco).**

In questi casi, se non si interviene con un'adeguata terapia, la prognosi è infausta, mentre migliora se viene adottata una terapia appropriata. Tuttavia, a seguito di quanto osservato in molti pazienti talassemici, sembrerebbe che, anche in stato avanzato, la cardiomiopatia sia reversibile se un idoneo trattamento viene iniziato subito.

Sfortunatamente, la diagnosi arriva spesso troppo tardi a causa della imprevedibilità della deposizione di ferro cardiaco e al fatto che i sintomi e le alterazioni visibili con un'ecocardiografia si sviluppano in ritardo. È quindi fondamentale il monitoraggio dell'accumulo di ferro cardiaco. In più, il passaggio da una lieve alterazione alla completa compromissione cardiaca è spesso molto rapido ed è importante che i talassemici siano seguiti da un cardiologo abituato a trat-

tare con questo tipo di pazienti. In particolare, un *check up* annuale dovrebbe prevedere: un esame fisico e storico (con la descrizione di tutti gli eventuali sintomi); una radiografia toracica, per accertare dimensioni di cuore e polmoni (da eseguire solo se necessaria); un elettrocardiogramma, anche con la prova da sforzo, per mostrare qualunque tendenza all'aritmia o a malfunzionamenti dei ventricoli; un elettrocardiogramma dinamico (Holter) per verificare la tendenza nelle 24 ore; un ecocardiogramma che mostri il volume dei ventricoli e il loro funzionamento.

Altra metodica alla quale si può fare ricorso è lo studio con radioisotopi (Muga - *Multiple Uptake Gated Acquisition*), per determinare la frazione di eiezione globale del ventricolo sinistro. Oggi per rilevare il ferro cardiaco sono disponibili metodologie diagnostiche specifiche non invasive come la MRI T2\* (vedi pag. 44).

## FEGATO

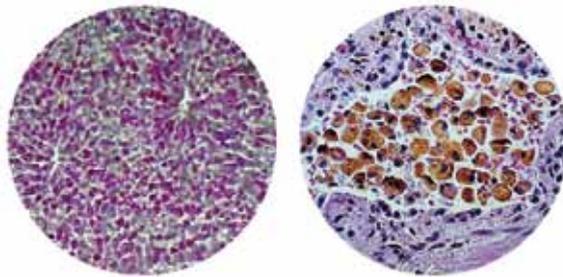
Le complicanze possono essere dovute ad infezioni causate da agenti virali quali il virus C o il virus B, responsabili di forme di epatite sia acuta sia cronica. Gli stati infiammatori determinati da queste infezioni possono causare alterazioni al tessuto del fegato che se non curate possono portare con il tempo alla sostituzione delle cellule del fegato con tessuto cicatriziale (fibrosi, cirrosi).

Essendo inoltre il fegato la principale sede di deposito del ferro introdotto con le trasfusioni, molte complicanze epatiche, tra cui fibrosi e cirrosi, possono essere diretta conseguenza di questo sovraccarico marziale.

Poiché il ferro organico viene immagazzinato soprattutto nelle cellule parenchimali del fegato, questo è uno degli organi più colpiti dal sovraccarico di ferro. Negli stadi iniziali, i depositi di ferro sotto forma di emosiderina si formano nelle cellule circostanti i canali all'interno del fegato. Successivamente

si sviluppa la cirrosi micronodulare, che ostacola il flusso di sangue e bile. Negli stadi avanzati, quando il sovraccarico di ferro è particolarmente grave, si manifesta un ingrossamento del fegato (epatomegalia) che può essere seguito da un restringimento causato da fibrosi e cirrosi.

Nei pazienti sottoposti a trasfusioni di sangue, la fibrosi epatica avviene spesso entro due anni dalla prima trasfusione e l'evoluzione in cirrosi epatica può svilupparsi entro i primi dieci anni di vita se il sovraccarico di ferro non viene trattato.



FEGATO NORMALE

FEGATO CON ACCUMULO  
PATOLOGICO DI EMOSIDERINA

Per misurare il grado di fibrosi si può oggi ricorrere ad un mezzo validato, non invasivo, il **FIBROSCAN** che, attraverso studi condotti in soggetti con epatite cronica e cirrosi da virus C, ha consentito di evidenziare l'esistenza di una correlazione significativa tra la misurazione dell'elasticità del fegato e lo stadio della fibrosi epatica: all'aumentare del grado di fibrosi del fegato, diminuisce l'elasticità del tessuto stesso. L'apparecchio è a prima vista simile ad un normale ecografo con una sonda ad ultrasuoni che viene appoggiata sulla pelle in corrispondenza del fegato.

L'esame si esegue ambulatorialmente e dura indicativamente 15-20 minuti, è del tutto indolore e facilmente ripetibile nel tempo. Il paziente deve essere disteso, in posizione supina, preferibilmente con la mano destra posta sotto la

propria testa, per ottenere un sufficiente ampliamento degli spazi intercostali e consentire così di individuare una “finestra acustica” idonea. In questa sede si appoggia la parte sensibile della sonda, che invierà un impulso percepito dal paziente come un piccolo urto. Vengono ripetuti diversi test per ottenere un risultato numerico certo che esprimerà il grado di fibrosi del fegato. La refertazione è immediata e una stampa contenente il referto può essere consegnata al paziente alla fine dell’esame. La misurazione è numerica, espressa in *Kilopascal*. Il riscontro di un valore elevato depone per la presenza di un grado di fibrosi avanzata.

Non è necessaria nessuna particolare preparazione per questo tipo di esame. Le uniche limitazioni all’esecuzione dell’esame sono la presenza di liquido in cavità addominale (ascite, gravidanza in corso), o l’obesità, che può rendere impossibile ottenere un risultato attendibile, almeno utilizzando le sonde standard. La metodica è disponibile presso il Centro di Talassemia di Torino e il Centro di Talassemia dell’ARNAS Civico di Palermo, oltre che in alcuni Centri di Epatologia sparsi sul territorio nazionale.

## **INFEZIONI**

Nei pazienti con talassemia *major*, la seconda causa di mortalità è rappresentata dalle infezioni. Queste si verificano soprattutto a causa delle trasfusioni di sangue, ma sono anche dovute all’alterazione dei meccanismi di difesa immunitaria provocati dall’anemia, dall’ipersplenismo, dal sovraccarico di ferro e dalla terapia chelante.

Tra le infezioni gravi più comuni tra i pazienti talassemici vi sono l’epatite B, l’epatite C, il citomegalovirus, ma possono comparire anche infezione da HIV (il cui rischio varia nelle diverse aree a seconda della qualità della sanità pubblica e della prevalenza locale del virus) e da parvovirus B19, che comporta

aplasia, miocardite e malattia di Chagas. Nei pazienti che hanno sviluppato epatite (acuta o cronica) in seguito a infezione da virus C o B, l'obiettivo del trattamento è volto all'eliminazione del virus dall'organismo, a migliorare lo stato infiammatorio del fegato (riducendo i quadri di fibrosi o cirrosi) e quindi prevenire l'eventuale evoluzione verso quadri maligni più complicati (epatocarcinoma).

Oggi esistono dei farmaci antivirali che possono essere utilizzati con protocolli specifici (monoterapia o terapie combinate) anche in pazienti talassemici con infezione da HCV o HBV. Le possibilità di successo dipendono da diversi fattori tra cui la tipologia del virus, la carica virale (quantità di virus presente nell'organismo) e lo stato clinico generale del paziente.

L'attuale terapia di riferimento per il trattamento dell'infezione da HCV è rappresentata dall'associazione tra interferone e ribavirina, quest'ultima recentemente autorizzata all'impiego anche nel paziente talassemico. Anche lo stato di sovraccarico di ferro nel fegato può influenzare la risposta a queste terapie eradicanti: minore è il ferro nel fegato, maggiore è la probabilità di una risposta (sia in termini di riduzione della carica virale che della velocità e permanenza della risposta). Resta quindi importante effettuare un'adeguata ferrochelazione anche in questi pazienti prima dell'inizio del trattamento antivirale. Durante il trattamento il ferrochelante da utilizzare dovrà essere individuato tra quelli compatibili con la terapia antivirale combinata (da escludere il deferiprone per problematiche ematologiche non compatibili con assunzione di interferone e ribavirina).

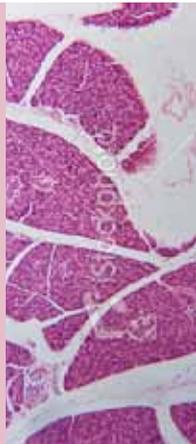
Altra malattia infettiva abbastanza frequente nei talassemici è l'infezione da *Yersinia Enterocolitica*. Si tratta di un germe particolarmente avido di ferro, capace di utilizzare il ferro che si trova in circolo legato al chelante per accrescersi in modo rapido. Nei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia sottoposti a terapia ferrochelante, questa infezione si può sviluppare con estrema violenza. La

sintomatologia è quella di una malattia acuta che inizia con febbre di tipo settico, diarrea, dolori addominali, comparsa di tumefazione dolente in fossa iliaca destra. Questa sintomatologia può essere talmente intensa da simulare un quadro di addome acuto con conseguente intervento operatorio urgente, in realtà non necessario. In caso di comparsa di sintomi di questo tipo è opportuno sospendere la terapia ferrochelante in atto, in attesa della diagnosi.

## SISTEMA ENDOCRINO

Il sovraccarico di ferro esercita diversi effetti su numerosi organi endocrini, tra cui pancreas, ipofisi, tiroide e paratiroidi, testicoli nei maschi e ovaie nelle femmine. Queste ghiandole sono responsabili della produzione e secrezione di ormoni, e sono dunque molto sensibili agli effetti tossici del ferro in eccesso, che ne impedisce la corretta funzione.

Per questo, le complicanze endocrinologiche sono un problema molto comune tra i talassemici, anche in coloro che cominciano presto un'appropriate terapia chelante: uno studio recente su pazienti con  $\beta$ -talassemia *major* ha dimostrato che il 41% (16/39) ha almeno una complicanza correlata al sistema endocrino. Circa il 30-50% dei pazienti con talassemia *major* ha problemi di crescita dovuti a un deficit dell'ormone della crescita (pituitario e/o ipotalamico), una insufficiente sintesi epatica del fattore di crescita simil-insulina, anemia cronica e ipersplenismo.

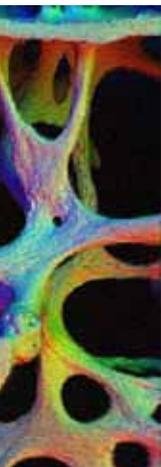


Nei pazienti con anemia grave può insorgere anche l'ipotiroidismo (la cui incidenza è leggermente più alta nelle donne), un ipoparatiroidismo (complicanza che in genere insorge dopo i 16 anni) e un alterato metabolismo dei carboidrati dovuto a malattie epatiche croniche, infezioni virali, fattori genetici, oltre che ad accumulo di ferro.

In più, la deposizione di ferro nelle cellule pancreatiche interstiziali può causare deposizione di collagene in eccesso e microcircolazione insufficiente, con eventuale deficit di insulina e sviluppo di diabete mellito, che deve essere trattato con una terapia a base di insulina. Molti problemi endocrini sono causati da una disfunzione della ghiandola pituitaria. Per esempio, l'ipogonadismo ipogonadotropico (cioè una ridotta sintesi dell'ormone luteinizzante e dell'ormone follicolo-stimolante da parte della porzione anteriore della ghiandola pituitaria) è una conseguenza comune del sovraccarico di ferro nei pazienti giovani con  $\beta$ -talassemia *major*, che contribuisce ai bassi livelli di fertilità in questa popolazione.

## OSTEOPOROSI

Nei malati di talassemia si può verificare anche un'alta incidenza di osteoporosi della colonna vertebrale e dell'anca in entrambi i sessi, dunque una riduzione della massa e della solidità ossea e un più alto rischio di fratture, che aumenta ulteriormente con l'età. La fragilità ossea, problema comune nei pazienti talassemici, è il risultato di diversi fattori: anemia, iperattività del midollo osseo, una dieta povera di calcio, fattori genetici, ma anche ipogonadismo (deficit di ormoni sessuali) e altri problemi endocrini legati al sovraccarico di ferro.



La diagnosi richiede l'esecuzione della densitometria ossea (MOC o DOXA), una metodica radiologica abbastanza diffusa in Italia, che misura la densità e quindi il grado di calcificazione ossea.

Il trattamento consiste soprattutto nella prevenzione, attraverso una dieta ricca di calcio e dei supplementi di vitamina D, l'esercizio fisico regolare, l'addio al vizio del fumo. Alla comparsa della sindrome, la terapia consiste nella somministrazione di farmaci come i bisfosfonati. Un corretto monitoraggio, nei pazienti con talassemia, inizia dopo i 18 anni e, in caso di alterazione presente, andrebbe ripetuto ogni 2 anni.

## IPERSPLENISMO

Con questo termine si indica una delle complicanze più diffuse della malattia, cioè l'ingrossamento e iperfunzionamento della milza. Quando ha dimensioni normali, quest'organo – la cui funzione è quella di filtrare dal sangue i microrganismi nocivi ed eliminare i globuli rossi alla fine del loro ciclo vitale – contiene dai 20 ai 30 millilitri di globuli rossi.

Ma nei pazienti con anemia persistente, moderata o grave, la milza può arrivare a contenere mille millilitri (cioè un litro) di sangue: questo accade perché nel tentativo di superare la condizione di anemia, la milza comincia a produrre globuli rossi in eccesso secondo un processo chiamato eritropoiesi extramidollare, cioè al di fuori del normale sito di produzione, che è il midollo osseo.

**La conseguenza di questa iperattività della milza è il suo ingrossamento, fino a dilatare l'addome, e la distruzione dei globuli rossi che il paziente riceve attraverso le trasfusioni.**

Nei casi estremi si può procedere alla splenectomia (cioè alla sua asportazione), che tuttavia non avrà effetti positivi sulla malattia ma solo sul problema specifico. In ogni caso l'intervento di splenectomia deve essere eseguito solo dopo una accurata valutazione specialistica. Infatti l'ipersplenismo potrebbe essere causato da una cattiva pratica trasfusionale e risolto, senza intervento chirurgico, ottimizzando appunto la terapia trasfusionale. Inoltre, l'intervento determina dei rischi per il paziente (infezioni, trombosi), che devono essere accuratamente prevenuti.

## RENE

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi sulle conseguenze del sovraccarico di ferro a livello cardiaco ed epatico nei pazienti affetti da talassemia *major*, mentre ben poco ancora si conosce riguardo alla storia naturale della funzionalità renale nel paziente talassemico regolarmente trasfuso, all'accumulo di ferro nel rene ed in ultima analisi alle possibili relative conseguenze sulla funzione renale.

Alcune pubblicazioni segnalano la presenza di diverse patologie a livello glomerulare o tubulare sia nei pazienti con talassemia *major* sia nei pazienti con talassemia intermedia o anemia falciforme, indipendentemente dalla presenza di una terapia chelante. In alcuni casi si possono avere alterazione di parametri di laboratorio come proteinuria, aminoaciduria, aumento della secrezione di alcuni marker come NAGL,  $\beta_2$  microglobulina e non è ancora chiaro se queste alterazioni possano essere conseguenza della condizione di anemia cronica legata alla patologia o all'azione tossica del ferro a livello delle cellule renali (es. stress ossidativo mediato dal ferro libero plasmatico).



Di fatto molti di questi parametri possono risultare alterati in diverse condizioni e per diversi motivi sia in soggetti portatori di patologie acute e/o croniche sia in persone sane (es. possibile proteinuria nelle urine del mattino in soggetti che hanno effettuato attività sportiva il giorno prima).

È pertanto importante effettuare periodicamente controlli della funzionalità renale (esami del sangue, delle urine e, se indicato, indagini ecografiche specifiche); questi controlli, unitamente alla disponibilità in futuro di esami strumentali non invasivi per la misurazione del ferro anche a carico di questo organo (es. risonanza magnetica T2\*), potranno aiutare a conoscere la storia naturale della funzionalità renale nel paziente talassemico regolarmente trasfuso.

## Altre conseguenze

### PROBLEMI MUSCOLOSCHIELETRICI

Sebbene la loro causa non sia del tutto chiara, nei pazienti con sovraccarico di ferro si possono manifestare crampi ricorrenti e mialgia disabilitante.

### IPERPIGMENTAZIONE

Causata dalla deposizione di ferro a livello della cute, che ne risulta danneggiata, e ne incrementa la produzione di melanina. I soggetti di pelle bianca, con scarsa abbronzatura, difficilmente sviluppano iperpigmentazione anche se hanno livelli elevati di ferro organico, mentre pazienti con moderata pigmentazione di base, per esempio soggetti di origine mediterranea, sviluppano frequentemente una colorazione scura (color nocciola) molto evidente.

### IPERTENSIONE POLMONARE

L'ipertensione polmonare è un aumento della pressione sanguigna nei vasi arteriosi del circolo polmonare, che serve a ossigenare il sangue venoso.

È una delle principali cause di morbilità e mortalità in pazienti adulti con anemia drepanocitica e talassemia, e può essere dovuta ai disordini emolitici, cioè alla eccessiva distruzione dei globuli rossi anomali. La prevalenza della ipertensione polmonare nei pazienti con talassemia *major* è più bassa rispetto alla talassemia intermedia, ma può aumentare nei pazienti con talassemia *major* non adeguatamente trattati dal punto di vista ematologico. Le conseguenze di tale complicanza portano allo scompenso cardiaco destro, patologia cardiaca in cui il cuore non è in grado di pompare un'adeguata quantità di sangue nel circolo polmonare. La patogenesi dell'ipertensione polmonare è probabilmente multifattoriale, e può essere dovuta alla alterata biodisponibilità

dell'ossido nitrico, alla ipossiemia cronica (ridotta concentrazione di ossigeno nel sangue), alla epatopatia cronica, alla malattia cronica tromboembolica (specie nei pazienti splenectomizzati). Una delle componenti patologiche di questa complicanza è anche una endotelite proliferativa, cioè un'infezione dell'endotelio che è lo strato più interno dei vasi, che riduce il lume dei vasi polmonari. Sono disponibili dati limitati sull'effetto di specifici trattamenti dell'ipertensione polmonare nei pazienti con disturbi emolitici. In primo luogo è consigliabile la ottimizzazione del trattamento di base della emoglobinopatia in tutti i pazienti, accompagnato dall'uso di vasodilatatori polmonari selettivi e agenti antiproliferativi in casi selezionati.

### **ULCERE MALLEOLARI**

Questo tipo di complicanza si può manifestare in genere in pazienti che sono sottoposti ad un regime trasfusionale scarso o insufficiente e sono più frequenti nei pazienti affetti da talassemia intermedia. In casi persistenti le trasfusioni regolari danno giovamento. È consigliabile comunque tenere piedi e gambe alzati a un livello superiore del cuore per 1 o 2 ore al giorno. La terapia in camera iperbarica può accelerare la guarigione delle ulcere malleolari.

### **TROMBOFILIA**

L'uso di antiaggreganti piastrinici può essere consigliato nei pazienti con trombocitosi e una terapia con anticoagulanti deve essere iniziata da chi deve sottoporsi a interventi chirurgici.

### **TROMBOSI VENOSA**

In linea generale i pazienti con talassemia intermedia hanno una maggior predisposizione a sviluppare eventi trombotici rispetto ai pazienti con talassemia *major*, specialmente se splenectomizzati. Questi eventi possono includere la trombosi venosa profonda, trombosi della vena porta, ictus ed embolia polmonare.

## ESPANSIONE OSSEA

Questa complicanza è conseguente al tentativo dell'organismo di compensare l'incapacità del midollo a produrre globuli rossi funzionanti. Infatti, in mancanza di un adeguato supporto trasfusionale, possono svilupparsi delle sedi alternative di produzione delle cellule del sangue (masse extramidollari) e di conseguenza si manifestano alterazioni della struttura ossea e scheletrica dovute ad espansione del midollo. Queste alterazioni possono essere a carico delle ossa lunghe delle gambe, così come delle ossa della testa e facciali (ispessimento delle ossa del cranio, zigomi prominenti, ipertrofia delle ossa che sostengono l'arcata dentaria con conseguente sporgenza dei denti). Oggi tali complicanze sono molto limitate in quanto i pazienti vengono gestiti con un regime trasfusionale e terapeutico ottimale.

## LA TERAPIA

La terapia della talassemia dipende dal tipo e dalla gravità della malattia. Per la talassemia *major* la cura definitiva consiste nel trapianto di midollo osseo. Per i pazienti che non possono sottoporsi a questa procedura la cura consiste nella terapia trasfusionale a intervalli regolari seguita da una terapia ferrochelante. Gli individui portatori (cioè che hanno tratti talassemici ma non hanno sintomi) in genere non hanno bisogno di trattamenti particolari.

I soggetti con le forme più gravi di talassemia devono sottoporsi regolarmente alle trasfusioni e alle terapie chelanti che, se correttamente eseguite, consentono oggi una sopravvivenza illimitata (cosiddetta prognosi aperta delle emoglobinopatie).



## TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

Il trapianto di midollo osseo rappresenta oggi l'unica possibilità di curare e guarire definitivamente la talassemia.

Obiettivo è quello di sostituire le cellule staminali portatrici dei geni difettosi per la sintesi della globina con cellule staminali normali e ciò può portare a completa guarigione. L'accessibilità a questo tipo di terapia risolutiva è limitata dalla necessità di reperire un donatore compatibile e dalle condizioni di salute del paziente stesso, che devono essere tali da consentirgli di affrontare un percorso di terapie piuttosto tossiche.

Si tratta, quindi, di un intervento che comporta anche dei rischi: può essere associato a diverse complicanze e a un tasso di mortalità del 5 per cento.

Tra le complicanze acute ci sono il rigetto del trapianto, la reazione immunitaria del trapianto contro l'ospite, le infezioni, le tossicità d'organo causate dal regime di condizionamento pretrapianto e di immunosoppressione successiva e, se il trapianto non ha un esito positivo, la ricomparsa della talassemia.

Le complicanze tardive possono invece consistere in una reazione immunitaria cronica del trapianto contro l'ospite, una crescita insufficiente, un'insufficienza gonadica, una pancitopenia prolungata (cioè la conta ridotta di tutti gli elementi cellulari del sangue) dovuta agli agenti immunosoppressori utilizzati per il trapianto, e un aumentato rischio di neoplasie maligne.

Nuove speranze per una cura risolutiva della talassemia sono oggi riposte nell'ingegneria delle cellule staminali. La terapia genica, oggi in sperimentazione, consiste nel prelevare cellule staminali che producono globuli rossi dal paziente talassemico e sostituire il gene talassemico con un gene corretto funzionante mediante l'utilizzo di un virus (vettore virale) reso innocuo.

Queste cellule staminali modificate, che contengono l'informazione corretta per la formazione dei geni della beta proteina (geni globinici funzionali), devono essere poi ritrasferite nel paziente in modo che il suo organismo sia in grado di produrre in maniera autonoma globuli rossi funzionanti.

## LA TERAPIA TRASFUSIONALE

Il trattamento dei pazienti con  $\beta$ -talassemia *major* si basa prima di tutto sulla terapia trasfusionale cronica. Obiettivo primario della terapia trasfusionale nei pazienti con  $\beta$ -talassemia è quello di correggere l'anemia grave e l'espansione midollare conseguente (aumentata attività del midollo), fattori che se non trattati possono causare problemi specifici quali:

- ritardo nella crescita;
- alterazioni di ossa facciali o altre ossa;
- fragilità ossea e propensione a fratture;
- ingrossamento progressivo della milza;
- difficoltà nell'eseguire normali attività fisiche.

Generalmente la terapia trasfusionale viene avviata quando si ha conferma della diagnosi di talassemia (esami di laboratorio e molecolari) in presenza di un quadro di anemia severa (emoglobina inferiore a 7 g/dl) oppure con valori di emoglobina maggiori o uguali a 7 g/dl, in presenza di alterazioni facciali, ritardo nell'accrescimento, fratture ossee ed importante attività di ematopoiesi extra midollare (produzione di globuli rossi in sedi diverse dal midollo).

Le trasfusioni vengono somministrate in quantità e con frequenza sufficienti a raggiungere un livello di emoglobina pretrasfusionale al di sopra di 9-10,5 g/dl. Con questo regime trasfusionale si riesce a sopprimere, anche se in modo parziale, l'attività eritropoietica che porta alla produzione di globuli rossi inefficienti; esso inoltre aiuta a prevenire il ritardo nella crescita, il danno d'organo e le alterazioni ossee, consentendo lo svolgimento delle normali attività fisiche e una normale qualità di vita.

**Qual è la frequenza ottimale delle trasfusioni?** I regimi trasfusionali attualmente in uso sono quelli che prevedono di mantenere una Hb pretrasfusionale compresa tra 9 e 10,5 g/dl, ed una postrasfusionale mai superiore a 14 g/dl. La frequenza nei pazienti che non hanno ipersplenismo, in genere, è di una trasfusione ogni 3-4 settimane.

La quantità di sangue che deve essere trasfusa dipende da molti fattori tra cui anche il peso del paziente e il valore di Hb che si vuole raggiungere. Esistono appositi grafici e formule che consentono ai clinici di calcolare la quantità di globuli rossi concentrati da trasfondere. Il volume non dovrebbe superare i 10/20 ml/kg, mentre nei cardiopatici i 5 ml/Kg. Il tempo ideale di trasfusione della singola unità di globuli rossi concentrati non dovrebbe superare i 50 minuti. In special modo nei periodi caldi la durata della trasfusione non deve essere superiore alle tre ore (disposizioni del Ministero della Salute).

### MISURE DI SUPPORTO

Benchè la terapia trasfusionale sia essenziale e salvavita per i pazienti con  $\beta$ -talassemia, può essere causa di complicanze ed eventi indesiderati, tra cui la possibilità di contrarre infezioni (virus, batteri, parassiti), di reazioni trasfusionali (febbre, reazioni allergiche, reazioni emolitiche) e, non da ultimo, accumulo di ferro. La terapia trasfusionale viene accompagnata da misure di supporto, che comprendono:

- profilassi con antibiotici per gestire il rischio di infezioni da *Streptococcus pneumoniae*;
- idratazione, per aiutare a mantenere il sangue fluido all'interno dei capillari ed evitare il fenomeno dello *sludging* (addensamento del sangue dovuto alla parziale aggregazione degli eritrociti con aumentata viscosità);
- integrazioni vitaminiche;
- ferrochelazione.

In alcuni casi, quando il fabbisogno trasfusionale diventa eccessivo (supera di 1,5 volte quello di un paziente già splenectomizzato, ovvero a cui è stata rimossa la milza) può essere preso in considerazione l'intervento di splenectomia.



# 4

## Il sovraccarico di ferro

Il ferro è un metallo di transizione che ha numerose funzioni nell'organismo umano, tra cui un ruolo nel trasporto dell'ossigeno e nell'eritropoiesi. La specie umana assume ferro attraverso l'alimentazione, e ne perde piccoli quantitativi attraverso i processi di rigenerazione dermica e gastrointestinali e, per le donne, attraverso le mestruazioni. È estremamente importante che il bilancio del ferro venga conservato.

Se infatti la quantità di ferro nella dieta è insufficiente, o se si hanno disturbi dell'assorbimento del metallo (per esempio la celiachia) o gravi perdite di sangue (ulcere, cancro, traumi), si può avere un deficit di ferro. Questa condizione compromette alcuni processi importanti, come l'eritropoiesi. Se invece si verifica un eccesso di ferro in circolo, questo si accumula nei tessuti molli come fegato, cuore e altri organi. È il cosiddetto sovraccarico di ferro. Si parla di "sovraccarico di ferro primario" quando è provocato da una

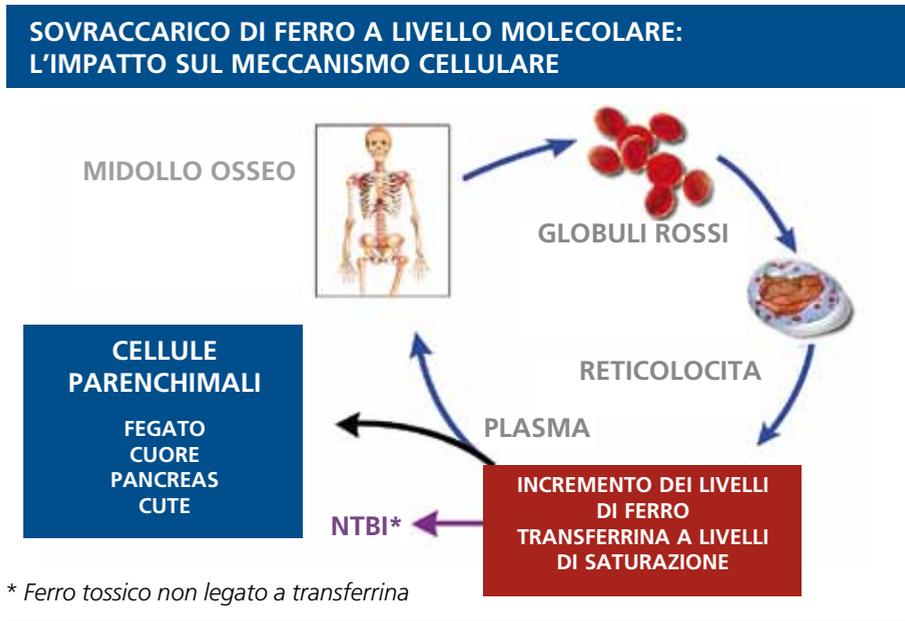
mutazione spontanea dei geni che codificano per proteine che hanno un ruolo chiave nell'omeostasi del ferro (per esempio l'emocromatosi ereditaria e giovanile o, in Africa, una malattia chiamata "sindrome da sovraccarico di ferro primario"). Nel caso dei pazienti affetti da talassemia, si ha invece il cosiddetto "sovraccarico di ferro secondario", che è una conseguenza delle ripetute trasfusioni. Per rimuovere l'eccesso di ferro questi pazienti devono seguire una terapia chelante.



La mano a destra appartiene a un paziente con emocromatosi ereditaria

## L'equilibrio del ferro

L'equilibrio del ferro è strettamente regolato da un sistema di controllo sensibile ed efficiente. Quando si aggiunge ulteriore ferro all'organismo,



si verifica un aumento della produzione di ferritina, una molecola che si trova nel fegato, nella milza, nel midollo e in piccole quantità anche nel sangue (ferritina serica), e che immagazzina ioni ferro. L'obiettivo è quello di depositare il ferro in eccesso in modo adeguato e non tossico per l'organismo. A questo scopo contribuiscono anche il fegato, poiché il ferro viene immagazzinato nelle cellule parenchimali, e gli enterociti duodenali, anch'essi in grado di assorbire il metallo.

Per minimizzare l'ingresso di ferro nelle cellule, l'organismo tenta anche di ridurre la produzione di transferrina (la principale proteina di trasporto del ferro nel sangue) e dei suoi recettori. Questo meccanismo di bilanciamento funziona per un certo tempo, ma quando il contenuto corporeo di ferro continua ad aumentare, il sistema viene sopraffatto. La ferritina non ha più spazio disponibile per immagazzinare ferro, e la transferrina esistente si satura e non è più in grado di legare altro ferro. Conseguenza: il ferro si deposita in diversi organi, con effetti tossici.

## Il ruolo delle trasfusioni

Le ripetute trasfusioni sono la causa più comune di sovraccarico secondario di ferro. Generalmente ogni sacca di sangue usata per la trasfusione è costituita da una unità che contiene circa 200-250 mg di ferro. Se i pazienti ricevono solo una trasfusione di sangue occasionale, non si verifica alcun problema. Tuttavia, in pazienti regolarmente sottoposti a trasfusione, ciò si traduce in un eccesso di ferro giornaliero che può arrivare a circa 0,5 mg di ferro per kg di peso. I pazienti possono perciò manifestare sovraccarichi di ferro dopo sole 10-20 trasfusioni. Poiché l'uomo non possiede un meccanismo di rimozione del ferro in eccesso, in un individuo di circa 70 kg con consumo trasfusionale regolare il carico cumulativo è pari a circa 25 mg/giorno di ferro in eccesso.

## Misurazione dei livelli di ferro

Per valutare il carico di ferro corporeo sono disponibili diversi metodi. Poiché la maggior parte del ferro in eccesso si deposita nel fegato, le tecniche più diffuse misurano i livelli di ferro epatico (LIC) e li interpretano come valori accurati della concentrazione in tutto l'organismo.

### MONITORAGGIO DELLA FERRITINA SERICA

Un altro sistema consiste nella valutazione della ferritina serica. La ferritina è una molecola che immagazzina ferro quando non deve essere utilizzato. In teoria, dunque, quando aumenta il ferro corporeo, aumenta anche la produzione di ferritina; di conseguenza in condizioni normali la ferritina circolante (ematica) dovrebbe riflettere i livelli dei depositi di ferro organico. In realtà, poiché la ferritina intracellulare non può essere misurata direttamente, si misura la ferritina ematica, attraverso una metodica non invasiva e di facile impiego (il kit è disponibile in commercio), che consente di monitorare i livelli con una certa frequenza. Tuttavia, i risultati possono essere influenzati da diversi fattori, tra cui infezioni e infiammazioni (che causano bruschi aumenti di questo parametro). È pertanto consigliabile ripetere ad intervalli regolari questa determinazione e valutare l'andamento dei valori nell'arco di alcuni mesi, non limitandosi ad osservazioni di valori isolati, a volte non facilmente interpretabili.

### BIOPSIA EPATICA

Lo standard di riferimento è rappresentato dalla biopsia epatica, cioè dal prelievo di un frammento di fegato. Si tratta di una metodologia invasiva con rischio associato di sanguinamento e dolore, ma in genere fornisce misurazioni attendibili. Tuttavia i limiti di questa metodica dipendono dalla bontà del campione prelevato che deve essere quantitativamente adeguato e qualitativamente rappresentativo di tutto l'organo. Il risultato diventa meno attendibile se il

fegato non ha una distribuzione omogenea del ferro (es. fegato cirrotico o fibrotico) e se il campione prelevato (frustolo) è di dimensioni scarse. Il prelievo può essere eseguito in diversi modi.

I principali consistono in:

- **biopsia epatica percutanea:** è una procedura di tipo ambulatoriale che dura 30 minuti, seguiti da 6-8 ore di osservazione. Gli operatori inseriscono l'ago bioptico sotto la guida di un ecografo, per raccogliere un campione di circa 2 centimetri di lunghezza;
- **biopsia transgiugulare:** quando la biopsia percutanea non è indicata, il campione può essere prelevato inserendo un catetere nella vena giugulare interna destra, che raggiunge la vena epatica.
- **biopsia chirurgica:** consiste nel prelievo di un cuneo di tessuto epatico durante una procedura chirurgica *open*, per esempio nel corso di una splenectomia.

In altri frangenti si può procedere anche con aspirazione guidata con ago sottile o biopsia laparoscopica. Sui campioni così ottenuti, la misurazione avviene con la spettroscopia di assorbimento atomico, l'indagine colorimetrica, la spettrometria di massa.

SQUID:  
Superconducting  
Quantum  
Interference  
Device



## SUSCETTOMETRIA BIOMAGNETICA EPATICA PER MEZZO DI SQUID

Si tratta di un metodo sperimentale di misurazione dei livelli di ferro, ancora poco diffuso a causa dei suoi alti costi. Lo SQUID

(ovvero *Superconducting Quantum Interference Device*, che sta per dispositivo superconduttore a interferenza quantistica) è uno strumento in grado di misurare variazioni molto piccole di flusso magnetico, come quelle provocate dal ferro immagazzinato sotto forma di ferritina nell'organismo. La sua sensibilità e la non invasività ne fanno uno strumento molto promettente, anche se il limite principale è dato dalla ridotta disponibilità della strumentazione (uno solo in Italia, quattro in tutto il mondo).

### **RISONANZA MAGNETICA PER IMMAGINI (MRI)**

Si tratta di una tecnica non invasiva basata sul principio della risonanza magnetica nucleare. È estremamente sensibile nel valutare la concentrazione e la distribuzione del ferro in tutto l'organismo, dunque non solo nel fegato ma anche in altri organi, tra cui il cuore. Contrariamente alla biopsia epatica, che valuta la presenza di ferro solo nel campione prelevato, la risonanza magnetica può misurarne i livelli in tutto l'organo. Attualmente vi sono diverse metodiche disponibili per l'analisi dei dati raccolti con MRI, alcuni ufficialmente approvati (esempio metodo St. Pierre per il fegato, approvato dall'FDA, e detto metodo R 2 per il cuore; metodo di Pennel realizzato a Londra e dal CNR a Pisa e, per il cuore, metodo detto MRI T2\*).

La MRI T2\* è una metodica molto sensibile che consente di valutare in modo non invasivo la presenza di ferro a livello cardiaco, fornendo un dato quantitativo con valore predittivo sulla funzionalità cardiaca stessa (più basso è il valore di T2\* e più alto è il rischio di sviluppare, anche in breve tempo, un evento cardiaco serio e a volte addirittura fatale, anche se gli altri parametri di funzionalità cardiaca, come la frazione di eiezione, risultano normali).

In funzione del valore di T2\* (espresso in millisecondi) si possono identificare le seguenti categorie di rischio (dal più alto al più basso): T2\* <10 ms sovraccarico marziale cardiaco severo, T2\* compreso tra 10 e 15 ms sovrac-

carico moderato, T2\* compreso tra 15 e 20 ms sovraccarico lieve. Il valore di T2\*=20 ms corrisponde al limite inferiore di normalità: maggiore è il valore di T2\* oltre i 20 ms, minore è la presenza di ferro e quindi il rischio di sviluppare un evento cardiaco importante.

Poichè non è un esame invasivo, può essere ripetuto nel tempo ad intervalli regolari, stabiliti dal medico in funzione della necessità clinica individuale (es. ogni 6 mesi o almeno 1 volta l'anno), anche per valutare la risposta ad un trattamento specifico. Un intervallo di tempo ideale per il monitoraggio standard del ferro cardiaco mediante T2\* dovrebbe essere di 18 mesi .

## Soglie dei parametri usati per la valutazione del sovraccarico di ferro

Parametro	Normale	Stato di sovraccarico di ferro		
		Lieve	Moderato	Severo
LIC (mg Fe/g peso secco)	< 1.2	3-7	> 7	> 15
Ferritina sierica (ng/ml)	< 300	> 1000	to < 2500	> 2500
T2* (ms)	> 20	15-20	10-15	< 10
LPI (i M)	0-0.4	> 0.4		

 Aumentato rischio di complicanze

 Aumentato rischio di cardiopatie

## LPI/NTBI

All'inizio di questo capitolo è stato riassunto brevemente il destino del ferro in eccesso che, non potendo essere fisiologicamente eliminato, si accumula all'interno di cellule, tessuti ed organi. Per arrivare ai diversi compartimenti di deposito e/o utilizzo questo ferro circola legato ad un trasportatore specifico

che si chiama transferrina. Ma quando, in seguito a ripetute trasfusioni, vi è una eccessiva presenza di ferro, anche il suo trasportatore fisiologico si satura e si forma una quota di ferro libero (NTBI e LPI), disponibile a partecipare alle reazioni di ossidoriduzione con formazione di radicali liberi altamente reattivi, responsabili di danno cellulare e, infine tissutale.

Anche livelli sostenuti di LPI quindi possono nel tempo compromettere la funzionalità di organi ed alla lunga avere un impatto negativo sulle possibilità di sopravvivenza.

È pertanto molto importante controllare i livelli di questo parametro e impostare una terapia ferrochelante in grado di proteggere dall'azione tossica del ferro libero, circolante (NTBI) o intracellulare (LPI).

Per misurare questo ferro libero è sufficiente un prelievo di sangue, come per il dosaggio della ferritinemia e di altri parametri ematici. Esistono poi alcune metodiche di laboratorio specifiche per dosare su questi campioni sia il ferro libero NTBI sia LPI. Il limite attuale è dato dalla scarsa disponibilità di laboratori in grado di eseguire tali determinazioni.

# 5

## La terapia del sovraccarico di ferro

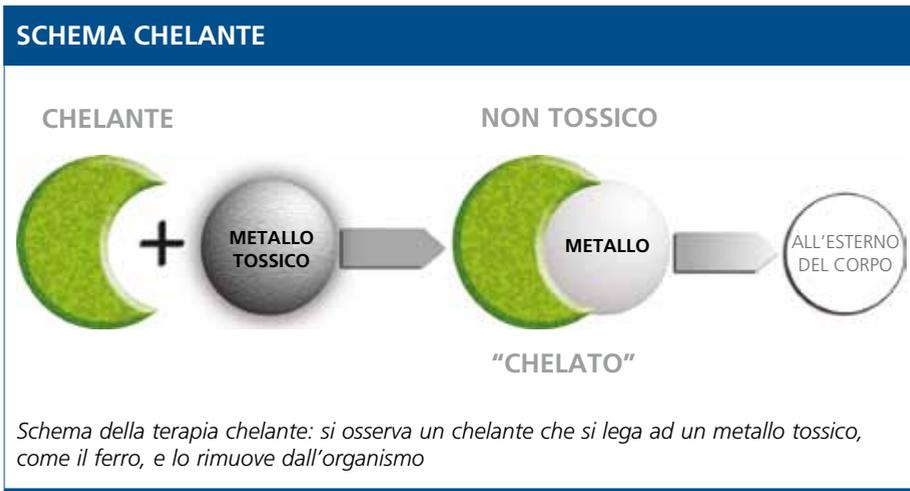


Per evitare di compromettere gravemente la vita dei malati di talassemia sottoposti a trasfusione, il sovraccarico di ferro deve essere trattato in modo efficace: molti studi hanno infatti dimostrato come i pazienti non trattati corrano rischi molto seri per la loro vita.

### Terapia chelante

La terapia chelante consiste nell'impiego di un farmaco che sia in grado di legarsi con il metallo (ferro) presente nell'organismo per formare quello che viene definito un chelato. Grazie a questo processo il metallo perde il suo effetto tossico o la sua attività fisiologica e viene eliminato più facilmente dall'organismo. In generale, questa terapia è riservata alle forme di sovracca-

rico del ferro nelle quali la flebotomia (il prelievo di sangue da una vena) non è in grado di mobilizzare adeguatamente i depositi di ferro, o non può essere tollerata a causa della presenza di un'anemia. Questa condizione si verifica in tutti i pazienti con talassemie *major* per i quali la terapia ferrochelante è una terapia salvavita.



## GLI OBIETTIVI DELLA TERAPIA

L'obiettivo principale di una terapia chelante è quello di legare il ferro e di rimuoverlo dall'organismo ad un tasso che sia uguale (terapia di mantenimento) o superiore (terapia di riduzione) al tasso di ingresso del ferro attraverso le trasfusioni. Questo presuppone una terapia che consenta una flessibilità di dosaggio. Secondo obiettivo fondamentale di una terapia chelante è quello di fornire una protezione costante, nelle 24 ore, dagli effetti tossici del ferro. In caso contrario si ha un nuovo accumulo di ferro e ulteriori danni ai tessuti. Questa copertura chelante continua, non era possibile con i farmaci disponibili fino a poco tempo fa, deferoxamina e deferiprone, molecole relativamente grandi e/o con una breve emivita (20-30 minuti per deferoxamina, 3-4 ore per

deferiprone), mentre è diventata possibile con l'arrivo di deferasirox. Terzo obiettivo chiave della terapia ferrochelante è la prevenzione del danno d'organo.

### OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO FERROCHELANTE

#### Mantenere un livello di ferro entro livelli tissutali 'sicuri'

→ Prevenzione

Consentire un pareggio tra ferro trasfuso e ferro escreto  
Prevenire il raggiungimento di livelli a cui si manifesta danno tissutale

→ Recupero

Rimozione del ferro in eccesso già accumulato (processo lento)  
Ripristino funzionalità d'organo

#### Proteggere dal ferro libero nelle 24 ore

→ intracellulare: libero

→ extracellulare: tossico perché molto reattivo

#### Ampio margine di regime terapeutico

## LE PROPRIETÀ DI UN CHELANTE IDEALE

Generalmente, la terapia chelante è cronica, quindi il chelante ideale dovrebbe essere il più efficace, efficiente e pratico possibile. Le proprietà di un ferrochelante ideale devono comprendere:

- un'alta affinità per il ferro allo stato ferrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) e una bassa affinità per il ferro "ferroso" ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e per gli altri ioni metallici;
- un'elevata efficienza (il composto deve cioè essere in grado di chelare un'alta quantità di ferro anche con dosi moderate);
- un'alta penetrazione tissutale e cellulare (il farmaco deve essere in grado di penetrare nei tessuti e nelle cellule per rimuovere il ferro da qualsiasi tessuto nel quale si sia accumulato);

- nessuna redistribuzione del ferro (una volta legato al ferro, l'agente chelante lo deve eliminare dall'organismo e non ridistribuirlo altrove);
- un'elevata tollerabilità (il farmaco deve essere relativamente atossico per limitare gli eventi avversi);
- deve essere disponibile per via orale, per evitare le conseguenze della terapia parenterale;
- una bassa velocità di metabolizzazione, per evitare le frequenti somministrazioni e ottenere un controllo prolungato del ferro tossico.

### **DESFERAL® (deferossamina)**

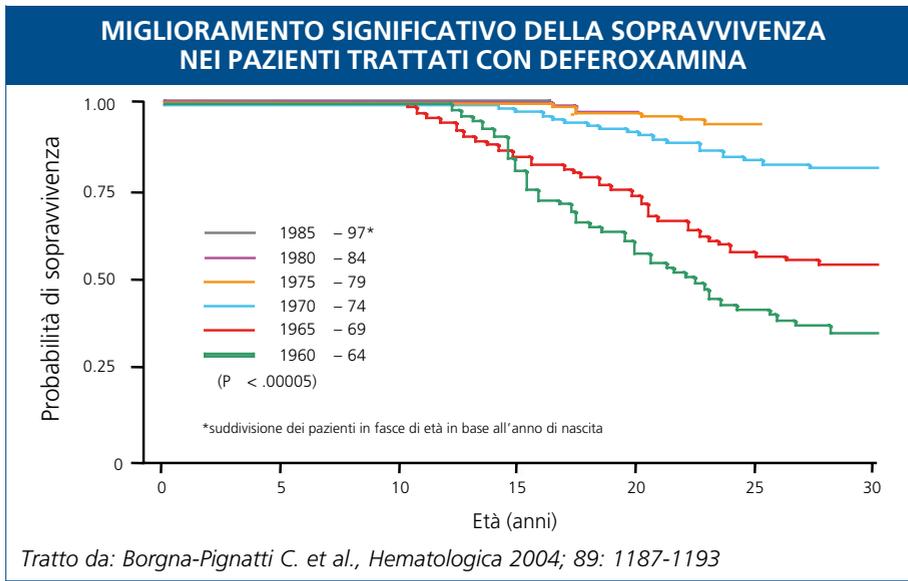
Deferossamina è il farmaco ferrochelante più largamente conosciuto e utilizzato, ed è indicato come terapia di prima linea nel trattamento della morbilità e mortalità da sovraccarico di ferro. Introdotto in Italia alla fine degli anni '60, ha consentito un cambiamento della storia naturale della malattia, permettendo ai pazienti cronicamente trasfusi di raggiungere una sopravvivenza significativa.

Se somministrato regolarmente e alla dose adeguata, ha un impatto positivo sulla sopravvivenza e sulla comparsa delle complicanze secondarie all'accumulo di ferro. Il suo principale svantaggio è rappresentato dalla modalità di somministrazione, che avviene per via parenterale. Deferossamina è un sideroforo (trasportatore del ferro) prodotto e purificato da un microrganismo, lo *Streptomyces pilosus*. È altamente specifica per lo ione  $Fe^{3+}$  e rimuove il ferro proveniente dalla ferritina, quello presente nel fegato e in altri organi, compreso il cuore, se somministrato a regimi opportuni.

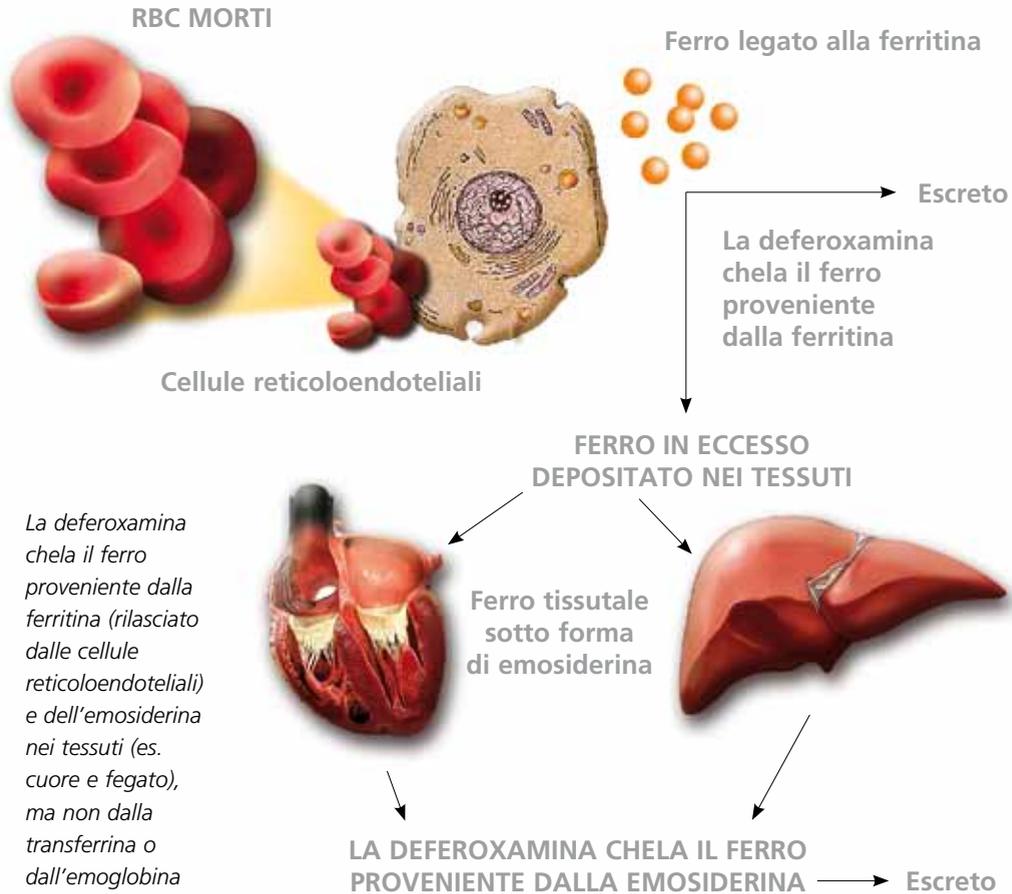
L'eliminazione del ferro avviene attraverso urine e feci. Il metodo standard di somministrazione raccomandato è l'infusione sottocutanea lenta per 8-12

ore di una soluzione al 10% di deferoxamina, con una pompa di infusione. La dose dovrebbe essere regolata in base all'entità del sovraccarico di ferro e all'età del paziente. La dose standard è di 20-40 mg/Kg per i bambini e intorno ai 50 mg/Kg per gli adulti, per 8-12 ore di infusione sottocutanea per un minimo di 6 notti a settimana. Insieme a deferoxamina può anche essere somministrata della vitamina C, che aumenta l'eliminazione del ferro incrementando la disponibilità del ferro chelabile. Tuttavia, al di sopra di certe dosi, la vitamina C può dare la tossicità da ferro: di conseguenza il supplemento non dovrebbe superare i 2-3 mg/Kg al giorno.

L'efficacia di questa terapia è stata stabilita fin dagli anni '60 e '70, con studi clinici che hanno dimostrato come questa produca un bilancio netto di ferro negativo, con conseguente ridotta tossicità nei confronti del fegato e del cuore. In alcuni di questi, il farmaco ha dimostrato di risolvere le aritmie cardiache e di migliorare la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti che avevano rispettato la terapia. In base a questi dati, deferoxamina ha dimo-



### DEFEROXAMINA: MECCANISMO D'AZIONE



strato di possedere un'elevata efficienza chelante e la capacità di ottenere un bilancio del ferro negativo nei pazienti con sovraccarico di ferro che già presentavano una tossicità cardiaca potenzialmente grave.

Deferoxamina può provocare alcune reazioni avverse. Quelle più comuni sono le reazioni locali, come eritema, indurimenti locali, prurito e dolore nel

sito dell'infusione. In alcuni pazienti questi problemi possono essere limitati riducendo la concentrazione del farmaco, anche se così si prolunga il tempo necessario per l'infusione della dose. I pazienti possono anche avere disturbi nel sito d'iniezione, accompagnati da atalgie o mialgie, cefalea, orticaria, nausea, febbre.

La terapia a base di deferoxamina può provocare una riduzione dell'acuità visiva, delle alterazioni della visione del colore e la cecità notturna. Un altro possibile evento avverso, più comune nei pazienti che ne ricevono alte dosi, è l'ipoacusia alle alte frequenze (ovvero una ridotta capacità di sentire alcuni suoni). La deferoxamina può anche aumentare l'escrezione di zinco, e causare dunque un deficit di zinco più o meno evidente. Alla terapia con deferoxamina è anche associato qualche rischio di infezione e trombosi.

**Alcuni effetti collaterali di deferoxamina si verificano ad alte dosi o in presenza di sovraccarichi di ferro molto modesti.**

Ad esempio, nei pazienti con talassemia *major* sottoposti a terapia chelante nei cui organi i livelli di ferro diminuiscono nel tempo, livelli posologici costanti di deferoxamina possono diventare tossici. Per limitare la tossicità si può aggiustare la dose, come è stato dimostrato per quanto riguarda la tossicità oculare e otologica.

### **FERRIPROX® (L1, deferiprone)**

Deferiprone è un altro farmaco chelante, indicato per il trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia *major* quando la terapia con deferoxamina è controindicata o non adeguata. Al momento i dati a disposizione sull'uso di deferiprone nei bambini tra 6 e 10 anni d'età sono limitati e non sono disponibili nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

Deferiprone è un chelante bidentato, il che significa che occorrono tre molecole di farmaco per legare un atomo di ferro, formando un complesso eliminato principalmente con le urine.

La dose consigliata è di 75 mg/Kg/giorno, anche se esistono in letteratura casi sporadici nei quali deferiprone è stato utilizzato a dosaggi superiori (massima dose giornaliera consentita è 100 mg/kg/giorno).

Deferiprone è una molecola piccola, che viene assorbita dopo somministrazione orale con un'emivita relativamente più lunga di deferoxamina (3-4 ore). Questa caratteristica rende necessario assumere la dose totale di deferiprone (75 mg/kg/giorno) in tre somministrazioni suddivise nell'arco della giornata. Lo sviluppo clinico di deferiprone, avviato nel 1995, per alcuni aspetti complesso e controverso, ha portato nel 2002 all'ottenimento della registrazione del farmaco come terapia dell'accumulo di ferro nei pazienti con  $\beta$ -talassemia *major*, per i quali il trattamento con deferoxamina è controindicato o non adeguato. Il farmaco non ha ricevuto ad oggi l'autorizzazione da parte dell'autorità regolatoria americana (FDA). È disponibile in commercio in Italia in forma di compresse (da ingerire intere) e sciroppo.

Alcuni studi hanno riportato che deferiprone ha un'efficacia comparabile a deferoxamina basata sull'escrezione di ferro urinaria (UIE - *Urinary iron excretion*), anche se altri studi hanno portato a risultati contrastanti relativamente all'efficacia di deferiprone a livello del fegato.

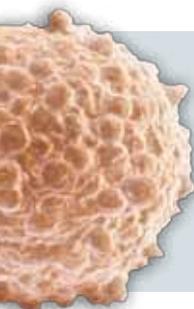
Dati più recenti indicano per deferiprone una maggiore attività a livello dei depositi di ferro cardiaci, probabilmente dovuto alle dimensioni della molecola, che è relativamente piccola, e al fatto che è priva di cariche elettriche, caratteristiche che faciliterebbero la penetrazione all'interno delle cellule cardiache. Questa attività è confermata dai risultati di alcuni studi retrospettivi e prospettici che indicano che deferiprone è più efficace di deferoxamina a livello

cardiaco. In particolare in uno studio della durata di un anno, deferiprone in monoterapia alla dose media di 92 mg/kg/giorno è risultato più efficace di deferoxamina alla dose media di 35 mg/kg/giorno somministrato per 7 giorni alla settimana nella rimozione di ferro cardiaco, valutato come miglioramento di T2\* e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Altri studi condotti su piccoli gruppi di pazienti riportano, per deferiprone alla dose standard di 75 mg/kg/giorno, un'efficacia a livello cardiaco pari a quella ottenuta con deferoxamina alla dose di 50 mg/kg/giorno per 5-7 giorni la settimana. Infine uno studio osservazionale condotto su un gruppo di pazienti italiani ha segnalato una minore morbilità e mortalità cardiaca associate verosimilmente a una maggiore rimozione di ferro a livello cardiaco nei pazienti trattati con deferiprone rispetto al gruppo trattato con deferoxamina.

Il profilo di tollerabilità e sicurezza di deferiprone è caratterizzato dalla presenza di eventi gastrointestinali (nausea, dolore addominale, vomito e diarrea), da artralgia (variabile da dolore lieve a una o più articolazioni sino ad artrite severa) a carico soprattutto delle grandi articolazioni (incidenza del 10-15%), e dalla possibilità di aumento transitorio o prolungato degli enzimi epatici in circa il 6-8% dei pazienti. Non vi sono dati disponibili in pazienti con insufficienza renale o epatica. Tuttavia dato che deferiprone viene eliminato principalmente per via renale, esiste il rischio potenziale di un aumento di complicanze nei pazienti con funzione renale compromessa. Allo stesso modo, poiché deferiprone è metabolizzato nel fegato, si deve prestare particolare cautela nei pazienti con disfunzione epatica.

Tuttavia, gli effetti collaterali più gravi che richiedono un attento monitoraggio della conta dei globuli bianchi (granulociti neutrofili) ogni 7-10 giorni sono la neutropenia e l'agranulocitosi, che si verificano rispettivamente in circa il 6% e lo 0,8% dei pazienti affetti da talassemia *major*. Neutropenia ed agranulo-

citosi sono in genere reversibili alla sospensione del farmaco ma, in taluni casi, si può rendere necessaria una terapia con i fattori di crescita che stimolano i globuli bianchi.



Poiché tali eventi possono verificarsi sia all'inizio del trattamento con deferiprone così come dopo mesi/anni di trattamento, lo scrupoloso monitoraggio e il controllo settimanale del livello di globuli bianchi deve essere effettuato fino a che il paziente assume il farmaco (da solo o in associazione).

## TERAPIA COMBINATA

Benché non siano stati condotti studi specifici per la registrazione e l'autorizzazione sull'uso di deferiprone in associazione ad altri chelanti, la combinazione di deferiprone e deferoxamina è entrata da qualche tempo nella pratica clinica, in particolare per sfruttare i potenziali effetti sinergici dei due farmaci: la prima molecola, dalle dimensioni più piccole, entrerebbe più facilmente negli organi chelando il ferro per portarlo nel plasma dove si legherebbe a sua volta a deferoxamina, il chelante più forte, raggiungendo così, teoricamente, livelli di escrezione del ferro (sia circolante sia epatico) che non sarebbe possibile raggiungere usando i due farmaci separatamente. Il trasferimento del ferro tra i due componenti viene detto "effetto navetta/shuttle".

Tale effetto sinergico è stato confermato anche in termini di efficacia a livello cardiaco: in uno studio prospettico della durata di 1 anno è stato dimostrato come la terapia combinata (contemporanea somministrazione di deferoxamina a dosi medie di 35 mg/kg/giorno per 5 giorni/settimana + deferiprone 75 mg/kg/giorno per 7 giorni settimana) sia più efficace della monoterapia con deferoxamina (dose media 43 mg/kg/giorno per 5 giorni la settimana) nell'aumento dei valori di T2\* cardiaco ed epatico.

A fronte del potenziale beneficio in termini di riduzione del sovraccarico di ferro resta sempre importante un attento monitoraggio dei parametri ematologici dei pazienti, con controllo settimanale dei globuli bianchi. Infatti nei pazienti in terapia combinata il rischio di agranulocitosi aumenta al 2-3%.

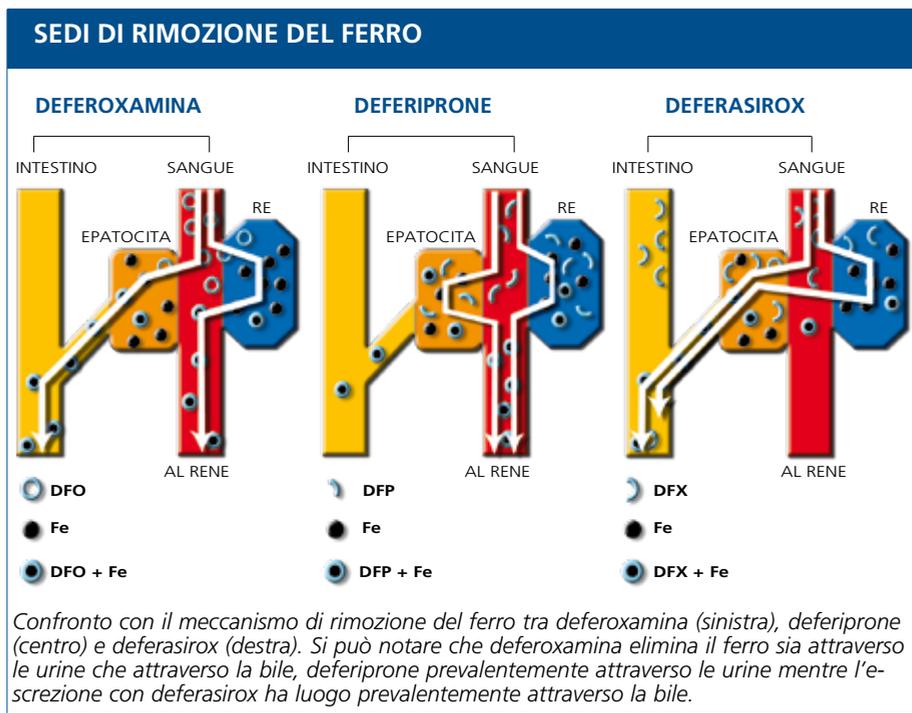
Come riportato nelle linee guida internazionali della TIF, l'utilizzo della terapia combinata (chelazione intensiva) dovrebbe essere riservata solo per pazienti nei quali la monoterapia con deferoxamina o con deferiprone non è in grado di controllare i livelli del ferro corporeo o del ferro del miocardio associato a grave scompenso cardiaco. Non vi sono ad oggi raccomandazioni sui dosaggi e gli schemi posologici più efficaci per la terapia combinata, anche se le linee guida TIF consigliano di effettuare la terapia intensiva con almeno 50 mg/kg/giorno di deferoxamina per molte ore al giorno (per i pazienti che presentano livelli di ferro cardiaco molto elevati o disfunzione cardiaca dovrebbe essere considerato il trattamento con deferoxamina per 24 ore) e con deferiprone somministrato giornalmente. L'impiego della chelazione intensiva dovrebbe essere interrotto una volta risolto il quadro severo di sovraccarico e si dovrebbe proseguire con un regime di monoterapia.

### **EXJADE® (ICL 670, deferasirox)**

In anni recenti è stato sviluppato un nuovo farmaco, deferasirox, un chelante che in numerose sperimentazioni cliniche si è dimostrato efficace nella rimozione del ferro in eccesso, eliminandolo in quantità sufficienti a raggiungere un bilancio negativo del ferro durante la terapia trasfusionale continua.

Deferasirox è stato sviluppato in accordo alle più rigorose normative ed è stato approvato dall'FDA (autorità sanitaria americana) nel novembre 2005 e dall'EMA (autorità sanitaria europea) nel giugno 2006. In Italia è stato approvato dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ed è disponibile in commercio dall'aprile 2007. Negli studi registrativi sono stati valutati circa 1.000 pazienti con talassemia *major*, dei quali 1/3 italiani. Dal momento della disponibilità in

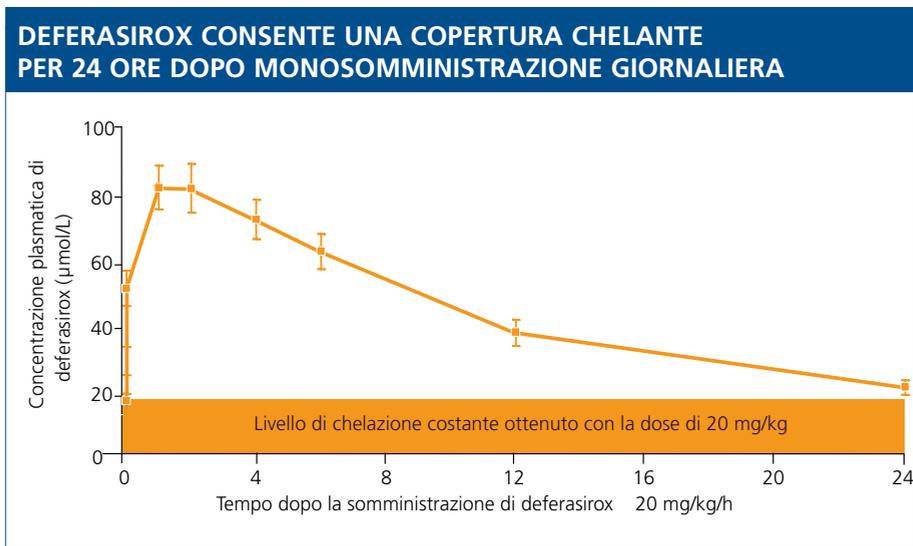
commercio del farmaco in America ad oggi risultano essere stati trattati con deferasirox circa 70.000 pazienti con sovraccarico di ferro dovuto a diverse condizioni di anemia cronica trasfusione-dipendente (tra cui talassemia *major*, anemia falciforme e mielodisplasie). Il farmaco può essere utilizzato in prima linea in pazienti con talassemia *major* con età superiore a 6 anni e che trasfondono più di 7 ml/kg/mese di emazie concentrate, mentre può essere utilizzato come seconda linea (se la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata) in bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, in pazienti con altre anemie trasfusione-dipendenti e nei pazienti con talassemia *major* che trasfondono meno di 7 ml/kg/mese. Deferasirox è un chelante tridentato, ovvero ha tre siti di legame per il ferro: ogni atomo di ferro viene legato da due molecole di farmaco, per cui il composto risulta stabile e rimane tale fino all'eliminazione nelle feci. Meno del 10% del farmaco è escreto con le urine, che per questo motivo non diventano scure.



Questa caratteristica però non indica che non vi sia eliminazione di ferro in corso di terapia in quanto esso si ritrova quasi totalmente nelle feci dove non è possibile vederlo ed è difficile dosarlo.

Un altro vantaggio è rappresentato dal fatto che il farmaco può essere assunto per bocca – in sospensione in acqua non gassata, succo d’arancia o di mela – con un buon assorbimento a livello intestinale. Deferasirox deve essere preso a stomaco vuoto almeno 30 minuti prima dell’assunzione di cibo, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora.

Al contrario di deferiprone, che deve essere assunto tre volte al giorno, deferasirox ha una lunga emivita (12-16 ore) garantendo una copertura chelante continua e costante nelle 24 ore con una sola somministrazione al giorno per via orale, proteggendo l’organismo dal danno tossico del ferro libero. In questo senso rappresenta una buona opzione quando la terapia chelante deve essere iniziata precocemente in età pediatrica (bambini a partire da 2 anni).



Deferasirox ha un buon profilo di efficacia e tollerabilità. In particolare si è dimostrato sovrapponibile a deferoxamina nella rimozione del ferro epatico e nella riduzione della ferritinemia in studi della durata complessiva di oltre 5 anni condotti su pazienti talassemici adulti e bambini a partire dai 2 anni di età. Deferasirox presenta un ulteriore aspetto innovativo: la possibilità di personalizzare la terapia per ogni singolo paziente sulla base dell'obiettivo terapeutico che si deve raggiungere (mantenimento o riduzione del sovraccarico di ferro) e dell'apporto di ferro trasfusionale.

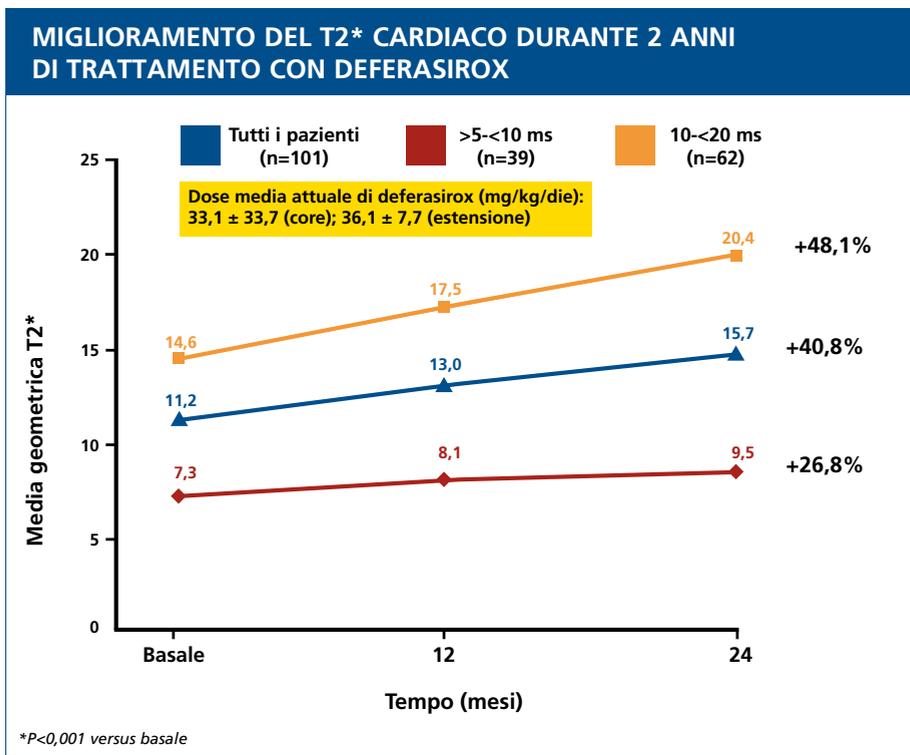
L'analisi degli studi registrativi ha dimostrato che con la dose di 30 mg/kg/giorno oltre l'80% dei pazienti raggiunge l'obiettivo di riduzione del sovraccarico marziale indipendentemente dal regime trasfusionale attuato; con la dose di 20 mg/kg/giorno si ottiene per la maggior parte dei pazienti un mantenimento dei livelli di sovraccarico di ferro presenti.

Il farmaco è efficace sia in pazienti che non hanno mai ricevuto prima una terapia ferrochelante sia nei pazienti provenienti da altri regimi di ferrochelazione (in monoterapia e in associazione).

Nei pazienti non adeguatamente controllati con dosi di 30 mg/kg/giorno (es. livelli di ferritina sierica persistentemente sopra i 2.500 µg/l e che non mostrano un andamento decrescente nel corso del tempo), possono essere infatti considerate dosi fino a 40 mg/kg/giorno, che consentono di ottenere un guadagno in termini di efficacia accompagnato da un invariato buon profilo di sicurezza e tollerabilità. La tipologia e la frequenza degli eventi avversi farmaco-correlati registrati con questo dosaggio, incluso i parametri di funzionalità renale, non sono diversi rispetto a quelli registrati a dosaggi inferiori.

Uno studio più recente su oltre 100 pazienti, trattati per 2 anni con una dose media di circa 35 mg/Kg/giorno, ha dimostrato che il farmaco, oltre a rimuovere il ferro dal fegato, è in grado di rimuoverlo efficacemente dal cuore. In particolare dopo 2 anni di trattamento nei pazienti che avevano valori basali di T2\* cardiaco patologico <20 ms, si è avuto un miglioramento del T2\* medio complessivo del 40.8%.

Un altro studio sempre recente su 78 pazienti con valori basali di T2\* cardiaco normale al basale (>20 ms) ha dimostrato che deferasirox è in grado di prevenire l'accumulo di ferro cardiaco.



Gli eventi avversi più frequenti registrati nel programma di sviluppo con l'uso di deferasirox sono stati:

- **disturbi gastrointestinali:** nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, rari episodi di ulcere e sanguinamenti a carico del tratto gastrointestinale superiore, in alcuni casi ad esito fatale. In questi casi i pazienti avevano già una storia pregressa di disturbi gastrointestinali prima dell'inizio della terapia con deferasirox o assumevano terapie concomitanti predisponenti di per sé a tali eventi (es. farmaci a potenziale ulcerogeno come antinfiammatori non steroidei, cortisonici, bisfosfonati orali e in pazienti in terapia con anticoagulanti). Queste condizioni non sono una controindicazione all'uso del farmaco ma devono essere prese in considerazione prima e durante il trattamento con deferasirox e se necessario si possono avviare trattamenti concomitanti specifici (es. uso di farmaci gastroprotettori).
- **eruzioni cutanee:** eventi dose-dipendenti, per lo più di intensità lieve-moderata, generalmente transitori e autolimitanti, anche continuando la terapia. Se necessario, è possibile somministrare un antistaminico o una pomata cortisonica; nei casi più severi si interrompe il trattamento sino a risoluzione del *rash* e poi si può riprendere deferasirox aumentando progressivamente la dose ed eventualmente associando, per un breve periodo, una terapia cortisonica.
- **alterazioni di parametri di funzionalità renale:** aumenti lievi, non progressivi e temporanei della creatininemia, per la maggior parte risolti spontaneamente senza modificare la dose o in alcuni casi con riduzione del dosaggio; rari casi di insufficienza renale generalmente reversibili alla sospensione del trattamento e comunque più probabili in soggetti con problematiche renali già presenti all'inizio del trattamento.
- **episodi di diminuzione delle cellule del sangue** (citopenia) in pazienti con malattie di base che sono già caratterizzate da alterazioni a carico delle cellule del sangue.

- **alterazioni dei parametri di funzionalità epatica:** aumenti lievi e non progressivi delle transaminasi, rari casi di insufficienza epatica, alcuni ad esito fatale. La maggior parte dei casi di insufficienza epatica si sono registrati in pazienti con patologie concomitanti importanti, inclusa preesistente cirrosi epatica.

È importante quindi un'attenta analisi del quadro clinico del paziente prima dell'inizio della terapia, un monitoraggio scrupoloso, in particolare se presenti fattori predisponenti, una corretta informazione del paziente ed una costante allerta ed indagine in caso di comparsa di possibili segni e sintomi specifici.

Un controllo accurato, come riportato schematicamente nella tabella seguente, consente di evidenziare tempestivamente eventuali problematiche di sicurezza e tollerabilità ed attuare un altrettanto tempestivo approccio clinico di gestione. I dati di sicurezza a lungo termine dimostrano che, in generale, la frequenza dei principali eventi avversi si riduce nel tempo e non compaiono eventi nuovi per tipologia o intensità.

PARAMETRI DA MONITORARE	
PARAMETRO	FREQUENZA CONSIGLIATA
FERRITINA	Una volta al mese
PARAMETRI DI FUNZIONALITÀ RENALE	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ <b>Creatinina e clearance della creatinina:</b> due volte prima di iniziare la terapia, settimanalmente per il primo mese dopo inizio e/o cambio terapia e poi 1 volta al mese</li> <li>→ <b>Proteinuria:</b> prima di iniziare la terapia, mensilmente durante la terapia</li> </ul>
PARAMETRI DI FUNZIONALITÀ EPATICA	→ <b>Transaminasi sieriche, bilirubina e fosfatasi alcalina:</b> prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante il primo mese
VISTA/AUDITO	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Prima di iniziare la terapia</li> <li>→ Annualmente durante la terapia</li> </ul>
CRESCITA E SVILUPPO NEI BAMBINI	Regolarmente una volta l'anno
FUNZIONALITÀ CARDIACA	A discrezione dello specialista

## Conclusione

Sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente è possibile oggi "personalizzare" la terapia, cioè scegliere, tra quelle disponibili in commercio, quella più adatta per ogni singolo paziente in funzione della sua specifica condizione clinica e della qualità di vita, rivalutate periodicamente.

Nella tabella sottostante vengono riassunte le caratteristiche principali dei tre chelanti disponibili.

PROPRIETÀ	CHELANTI		
	DFO	DFP	DFX
Via di somministrazione	SC, IV	Orale	Orale
Molecole di Fe chelate	1 : 1	3 : 1	2 : 1
Dose standard mg/Kg/giorno	20 - 50	75 - 100	20 - 40
Escrezione	Urina / Feci	Urina	Feci
Protezione per 24 ore del Fe libero tossico	No	No	Si
Riduzione del Fe epatico	+++	+	+++
Riduzione del Fe cardiaco	++ (dosi alte)	++ / +++	++ / +++
Compliance	+ / ++	++ / +++	++ / +++

*DFO: deferoxamina, DFP: deferiprone, DFX: deferasirox*



# 6 Compliance e farmacocinetica

Questo capitolo vuole ricordare ai pazienti che è essenziale seguire le indicazioni terapeutiche ed osservare bene la cura prescritta dal proprio medico. Gli anglosassoni usano l'espressione: *compliance with treatment*. Si traduce in "aderenza alla terapia", ma si possono usare anche altre parole per esprimere un importante concetto: la cura va osservata, sempre, correttamente e scrupolosamente! I pazienti talassemici guardano alla ricerca e alle nuove scoperte mediche con fiducia e grande speranza per il futuro, ma nel frattempo, proprio perché sono già disponibili terapie efficaci, possono aiutare se stessi in un modo semplice e valido: **OSSERVANDO CORRETTAMENTE LA PROPRIA CURA!**

Lo sviluppo di farmaci da somministrare oralmente ha cambiato in modo significativo il percorso della cura del sovraccarico di ferro nella talassemia. Questo progresso non solo permette ai pazienti di avere una migliore qualità di vita sociale e familiare ma affida loro la responsabilità di gestire la cura e di garantirne la potenziale efficacia. Il percorso di cura autonoma del paziente è una sfida da raccogliere.

## Che cosa significa "osservare la cura"?

Osservare la cura e rispettare la terapia prescritta è il modo in cui un paziente assume il medicinale, seguendo le istruzioni del suo medico riguardo a:

- 
- assumere la dose giusta;
  - assumere la terapia all'ora esatta;
  - assumerla nel modo migliore;
  - prestare attenzione a non mangiare cibi o a non prendere altri farmaci che potrebbero interagire negativamente con la terapia ferrochelante.

Rispettare la terapia gioca un ruolo vitale nella lotta contro la malattia e consente alle persone di gestire bene il trattamento e di svolgere una parte importante nella cura. Il sovraccarico di ferro è sempre una minaccia per la vita. Per questo il rispetto della cura è essenziale se i pazienti vogliono avere la possibilità di una sopravvivenza a lungo termine.

**Alcuni fattori possono contribuire al mancato rispetto della cura:**

- disturbi psicologici, dipendenza o assuefazione all'alcool, droghe e antidepressivi;
- problemi finanziari, sociali, familiari o professionali;
- uno schema di cura difficile da seguire;
- problemi di relazione con il medico;
- handicap mentali o fisici, malattia psichiatrica semplicemente la routinarietà della somministrazione quotidiana.

**L'IMPORTANZA DI CONOSCERE...**

La maggior parte dei problemi nell'osservare correttamente la terapia è dovuta alla mancanza di informazione sulla malattia.

I pazienti affetti da talassemia devono capire ed accettare che si tratta di una malattia cronica e seria, che comporta un rischio di mortalità se non curata efficacemente.

**IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO  
DEL SOVRACCARICO DI FERRO**

I pazienti con talassemia oggi possono beneficiare di terapie ferrochelanti che sono meno limitanti rispetto a quelle del passato. Questo progresso non solo permette ai pazienti di avere una migliore qualità di vita sociale e familiare, ma affida loro la responsabilità di gestire la cura e di garantirne la potenziale efficacia. È bene sapere che l'azione di questi farmaci si realizza solo in presenza di adeguate concentrazioni di farmaco: pertanto è indispensabile continuare

ad assumerli scrupolosamente, correttamente e regolarmente per tenere sotto controllo le complicanze.

Può accadere che alcuni pazienti decidano autonomamente di ridurre o interrompere la terapia, di “saltare” alcune dosi di farmaco senza parlarne col medico. Questo è sempre un grave errore perché può condurre ad un accumulo di ferro e a possibili complicanze a livello di diversi organi.

## Che viaggio compie il farmaco nell'organismo?

Per capire l'importanza dell'adesione alla terapia, occorre sapere cosa succede quando un farmaco viene introdotto nell'organismo: come viene assorbito, distribuito ed eliminato e soprattutto come riesce a raggiungere una concentrazione adeguata ad assicurare l'effetto terapeutico voluto. Questo processo, in termini specialistici, viene chiamato: farmacocinetica. Il successo di una terapia è legato alla correttezza della diagnosi, della scelta terapeutica e della sua ottimale assunzione.

La concentrazione di un farmaco nel sito d'azione è fondamentale per determinare la risposta a tale terapia:

- **un dosaggio troppo basso non garantisce risposte adeguate;**
- **un dosaggio troppo alto potrebbe causare effetti collaterali, anche di entità tale da richiedere la sospensione della terapia e vanificarne l'efficacia.**



Una volta stabilito il farmaco da usare, è quindi importante raggiungere una concentrazione che è in grado di dare il successo terapeutico.

La prima fase della terapia è quindi l'assorbimento che consente il passaggio del farmaco al torrente circolatorio. Da qui il farmaco si diffonde in tutti gli organi del corpo: questo processo viene definito distribuzione. In questa fase il farmaco è in grado di raggiungere il sito d'azione. Infine, il farmaco viene eliminato attraverso le urine e/o le feci.

## La somministrazione e la posologia

In linea generale, ogni farmaco deve essere somministrato a determinati dosaggi e intervalli, in modo da mantenere una concentrazione costante nel tempo, tale da garantire una copertura farmacologica efficace. Ad esempio, nel caso di un antibiotico, l'assunzione a tempi ben definiti permette di mantenere costante l'attività sui batteri per garantirne la completa eliminazione. La mancata o errata assunzione di una dose del farmaco può comportare importanti ripercussioni sul controllo della malattia. Infine, un'assunzione non ottimale del farmaco può indurre fenomeni di resistenza, cioè di scarsa risposta anche quando si ripristina l'assunzione di farmaco. Ad esempio, sempre nel caso di un antibiotico, la mancata assunzione può provocare la ripresa dell'infezione che potrebbe non essere più controllabile con lo stesso farmaco.

**Una corretta assunzione del farmaco è quindi determinante per il successo di una terapia.**

## A DIGIUNO O A STOMACO PIENO?

Come già anticipato, il processo di assorbimento consiste nel passaggio di un farmaco nella circolazione sanguigna. Nel caso della somministrazione per via orale, numerosi fattori possono influenzare l'assorbimento dei farmaci:

- il cibo;
- la contemporanea somministrazione di altri farmaci;
- la presenza di malattie dell'apparato digerente.



In genere questi fattori possono alterare la quantità di farmaco presente nel sangue e di conseguenza il suo effetto terapeutico che potrà aumentare o diminuire. Non va sottovalutato il rapporto che esiste tra gli alimenti e le medicine. Ecco perché, a seconda del farmaco e delle sue caratteristiche, alcune terapie andranno assunte durante i pasti, altre a digiuno oppure senza alcuna differenza. Ma cosa si intende quando sul foglietto illustrativo troviamo la dizione "a digiuno" o "lontano dai pasti" oppure perché è raccomandato che venga assunto a stomaco pieno?

Nel primo caso si intende che l'assunzione del farmaco debba avvenire almeno un'ora prima o due ore dopo i pasti: lo stomaco deve essere effettivamente vuoto. Per altri farmaci invece è raccomandata un'assunzione durante un pasto per assicurare un corretto e ottimale assorbimento del farmaco.

## ATTENZIONE A COSA SI BEVE

L'acqua a temperatura ambiente è senza dubbio il liquido ideale col quale ingerire i medicinali. Tra l'altro assumere farmaci senza bere è un errore

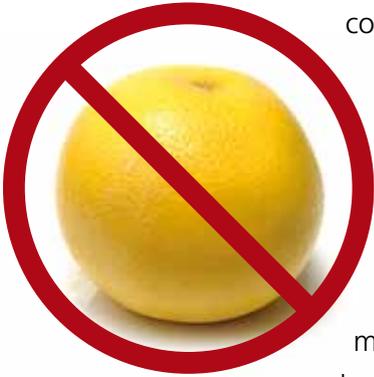
poiché i liquidi svolgono varie azioni utili:

- impediscono l'eventuale adesione tra il farmaco e le mucose dell'esofago o dello stomaco
- facilitano il suo dissolvimento e il passaggio all'intestino;
- riducono il rischio di irritazioni gastrointestinali.

Meglio inoltre evitare acqua o bevande troppo calde o fredde, in quanto alterano la velocità di transito nello stomaco (calde lo rallentano, fredde lo accelerano). Ci sono poi alcune bevande che sono sconsigliate. Ad esempio l'interazione tra succo di



pompelmo ed alcuni farmaci è nota da tempo. Questo agrume contiene delle sostanze che alterano l'effetto dei farmaci ed è per questo che è meglio non assumerlo con molte terapie. Inoltre spesso si tende a trascurare l'interferenza tra piante medicinali e farmaci, con riferimento non solo ai prodotti fitoterapici che abbiano una certa attività terapeutica, ma anche a tisane o infusi, che contengono molecole capaci di interferire con vari farmaci. Ricordiamo, ad esempio, l'interferenza dell'iperico o erba di San Giovanni.



Per non correre rischi, è sempre bene chiedere consiglio al medico, anche quando necessitiamo di assumere sostanze apparentemente innocue.

## Effetti collaterali della cura

I pazienti talassemici devono rendersi conto che sono curati per una malattia seria con cure efficaci. Scarsa comunicazione e informazione inadeguata ai

pazienti possono indurre all'inosservanza della terapia. I pazienti devono inoltre sapere che ogni medicinale, anche se preso per bocca, può produrre effetti collaterali. Spesso, a causa di tali effetti, il paziente interrompe o sospende temporaneamente il proprio farmaco. Occorre sapere che la maggior parte degli effetti collaterali tende a diminuire o perfino a sparire con il passare del tempo e che il proprio medico può aiutare a gestire effetti collaterali senza compromettere l'efficacia della cura. Senza l'informazione e il sostegno necessari, un paziente a cui compaiono effetti collaterali e non riesce a sopportarli, commette un grave errore se decide autonomamente di:

- diminuire la dose;
- interrompere la cura per alcuni giorni o per sempre;
- curarsi da solo con altri medicinali.

**Queste decisioni possono avere serie conseguenze per il paziente e mettere a rischio la sua sopravvivenza, poiché queste pratiche sicuramente riducono l'efficacia della cura.**

### **È NECESSARIO SAPERE...**

La talassemia rimane una malattia seria, che deve essere curata molto attentamente, affinché i pazienti abbiano le migliori possibilità di vita. Il mancato rispetto della cura farmacologica può avere serie conseguenze:

- minore efficacia della cura;
- comparsa di altri sintomi o malattie a causa di interazione di medicinali o discontinuità di cura;
- sviluppo di complicanze anche molto gravi;
- ospedalizzazione;
- morte.



# 7 Vivere con la talassemia

Con gli strumenti diagnostici e terapeutici oggi a disposizione, anche chi è affetto da talassemia *major* può avere una qualità di vita praticamente normale e uno sviluppo fisico ed emotivo regolare, se trova il giusto equilibrio tra sintomi della malattia e limitazioni imposte dalla terapia e osserva alcune attenzioni pratiche.

## **DURANTE LA CRESCITA**

Una delle fasi più delicate per i pazienti talassemici è l'adolescenza, quando le alterazioni fisiologiche provocate dalla malattia (caratteristiche facciali, altezza, colorito della pelle) possono compromettere la sicurezza di sé e rendere più difficili le relazioni sociali con i coetanei. Per esempio, i giovani pazienti che non ricevono trasfusioni, o che le hanno appena iniziate, possono manifestare delle malformazioni delle ossa facciali dovute all'espansione midollare.



Questo può pregiudicare la crescita dei denti e causare malocclusione. In questi casi, una cura ortodontica può aiutare a migliorare la funzione masticatoria e l'aspetto estetico. Ancora più difficile da superare può essere il ritardo o addirittura l'assenza dello sviluppo sessuale, che va affrontato con un trattamento tempestivo dell'ipogonadismo. In ogni caso, non va trascurato anche un supporto psicologico, che aiuti a fare fronte alle difficoltà della malattia con ottimismo e fiducia.



### A SCUOLA

Se i livelli di emoglobina si mantengono vicini a quelli raccomandati, la malattia non ha alcuna ripercussione sul rendimento scolastico. È vero, le trasfusioni impongono alcune assenze da scuola, ma in genere queste non sono così frequenti da compromettere seriamente gli studi.



Se però il livello di emoglobina scende al di sotto di una soglia critica, si possono manifestare stanchezza, svogliatezza, disattenzione che inevitabilmente possono pregiudicare il successo dello studente. Ecco perché è importante monitorare costantemente i livelli di emoglobina in età scolare e mantenerli ai livelli raccomandati.

### A CASA

Ai pazienti che hanno subito l'asportazione della milza viene generalmente chiesto di non tenere animali domestici in casa, perché eventuali morsi potrebbero più facilmente causare infezioni batteriche difficili da tenere sotto controllo e degenerare in setticemia. In ogni caso, per i talassemici non ci sono controindicazioni rispetto a tutte le vaccinazioni standard nor-



malmente raccomandate. In aggiunta, tutti i malati con nuova diagnosi di talassemia *major* dovrebbero vaccinarsi contro l'epatite B.

I pazienti con epatite acquisita o altre infezioni virali devono naturalmente prendere delle precauzioni per limitare il rischio di trasmissione ai familiari e in generale alle persone vicine. Le precauzioni vanno dall'evitare di condividere spazzolino da denti, bicchieri e simili, alla protezione nei rapporti sessuali.

## AL LAVORO

Raramente la talassemia è un serio impedimento sul lavoro. Soltanto una malattia cardiaca molto avanzata, l'osteoporosi, le fratture ossee o i dolori lombari possono compromettere seriamente la capacità lavorativa, nel caso di chi deve effettuare sforzi fisici e per lavori che richiedono una buona mobilità.

## IN VIAGGIO

Per un paziente talassemico gli spostamenti rappresentano sempre un certo rischio, specie se non è possibile ritornare rapidamente al centro di trattamento. In caso di viaggi in paesi lontani, è quindi essenziale stipulare una assicurazione che consenta, in caso di complicazioni, di rientrare immediatamente, e nel frattempo di godere di tutta l'assistenza medica necessaria.



Sarebbe sempre bene individuare l'ospedale più vicino alla località di destinazione attrezzato per curare le talassemie.

Inoltre il paziente talassemico deve prestare particolare attenzione ai rischi di malattie infettive nei paesi che visita, ed effettuare in anticipo vaccinazioni e profilassi adeguate. In ogni caso viaggi e vacanze dovrebbero essere organizzati in modo da non interferire con la terapia trasfusionale e chelante.

Chi ha subito l'intervento di splenectomia dovrebbe viaggiare portando sempre con sé antibiotici, da utilizzare in caso di febbre, sepsi o morsi di animali, ed evitare le zone a rischio di malaria.

## A TAVOLA

Non ci sono particolari indicazioni dietetiche per i pazienti talassemici. Durante l'adolescenza e la vita adulta, una dieta povera di carboidrati raffinati (zucchero, bevande zuccherate, dolci) può aiutare a prevenire l'intolleranza al glucosio o il diabete.

È importante però ricordare che il paziente deve già sottostare a una pesante programmazione terapeutica, che rende difficile sopportare anche un regime dietetico troppo restrittivo. Naturalmente vanno evitati gli alimenti molto ricchi di ferro, come il fegato, alcuni drink energetici e cibi arricchiti come cereali per la colazione o integratori alimentari. Non c'è però alcuna prova che una dieta povera di ferro sia di qualche beneficio. È invece consigliabile una dieta ricca di calcio (con latte, formaggio, latticini e cavolo).

I pazienti a basso regime trasfusionale possono richiedere supplementi di acido folico, mentre durante la terapia chelante può verificarsi un deficit di zinco, anche questo da colmare con integratori, ma sempre sotto stretto controllo medico. Andrebbero invece evitati integratori alla vitamina C o E.

L'abuso di alcool va assolutamente evitato perché aumenta il danno ossidativo del ferro e le possibilità di cirrosi e carcinoma del fegato. Il fumo di sigaretta favorisce l'osteoporosi, quindi i pazienti talassemici dovrebbero evitare di fumare.

## LO SPORT

L'attività fisica in generale è sempre possibile e sempre consigliata. Le condizioni che impongono qualche particolare attenzione sono:

- **splenomegalia** (meglio evitare gli sport con rischio di trauma addominale);
- **cardiopatía** (che impone di moderare l'attività fisica);
- **osteoporosi** (che impone di evitare gli sport da contatto, che espongono al rischio di fratture).

## Tutele sociali per i soggetti affetti da talassemia

I pazienti affetti da talassemia rientrano nella categoria di soggetti invalidi e ammalati di malattia rara, in quanto tali usufruiscono di alcune tutele legislative che a titolo non completamente esaustivo si riportano qui di seguito:

- **DM N° 279/2001** "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124."
- **L. 118 del 30 marzo 1971** "Conversione in legge del D.L. 30 gennaio 1971, n. 5 e nuove norme in favore dei mutilati ed invalidi civili."
- **L. 104 del 5 febbraio 1992** "Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate."
- **L. 68 del 12 Marzo 1999** "Norme per il diritto al lavoro dei disabili".

Per quanto riguarda specificamente la normativa relativa ai soggetti talassemici, si riportano di seguito i seguenti articoli:

- **Art. 39 L. 448 del 28 dicembre 2001 (legge finanziaria 2002)** ha previsto la corresponsione di un'indennità mensile a favore dei lavoratori affetti da talassemia major (morbo di Cooley) e drepanocitosi (anemia falciforme) che hanno raggiunto un'anzianità contributiva pari o superiore a dieci anni, in concorrenza con almeno trentacinque anni di età anagrafica.
- **Art. 3 comma 131 L. 350 del 24 dicembre 2003 (legge finanziaria 2004)** ha esteso il diritto di cui al punto sopra, anche ai lavoratori affetti da talassodrepanocitosi e talassemia intermedia in trattamento trasfusionale o con idrosiurrea.

Tale indennità è cumulabile con la retribuzione da lavoro dipendente, autonomo o reddito derivante da qualsiasi prestazione pensionistica.

Non è soggetta a IRPEF, è concessa dall'INPS avendo i requisiti richiesti dalla legge, mediante presentazione di certificato di diagnosi e indicazione della terapia, rilasciato da strutture sanitarie pubbliche.

## 8

# Strutture di assistenza clinica per pazienti talassemici\*

## ABRUZZO

### L'AQUILA

Ospedale "San Salvatore"  
Via Vetoio Coppito, 67100 L'Aquila

### PESCARA

Ospedale Civile Santo Spirito  
DH Ematologica Pediatrica  
Via Fonte Romana 8, 65124 Pescara

## BASILICATA

### MATERA

Ospedale Madonna delle Grazie  
Dipartimento Medicina  
Unità Semplice Dipartimentale Ematologia  
Contrada Cattedra Ambulante,  
75100 Matera

Ospedale Civile di Policoro  
Centro Trasfusionale e Immunologia  
Viale Salerno, 75025 Policoro

### POTENZA

Azienda Ospedaliera "San Carlo"  
DH Centro di Microcitemia  
Via Potito Petrone, 85100 Potenza  
Ospedale Civile di Villa D'Agri  
Centro Trasfusionale  
Via Provinciale, 85050 Villa D'Agri

## CALABRIA

### CATANZARO

Azienda Ospedaliera "Pugliese - Ciaccio"  
Centro regionale per la Talassemia  
e per la Diagnosi Prenatale  
Viale Pio X, 88100 Catanzaro

*\*Elenco dei Centri ottenuto sulla base di un'indagine censuaria, da cui risulta che vengono seguiti i pazienti talassemici*

**COSENZA**

Ospedale Civile Ferrari  
 Centro Trasfusionale  
 Viale del lavoro, 87012 Castrovillari  
 Ospedale Civile dell'Annunziata  
 Ambulatorio Trasfusionale  
 Via Felice Migliori, 87100 Cosenza  
 Presidio Ospedaliero Annunziata  
 Centro di Studi della Microcitemia  
 Via Felice Migliori, 87100 Cosenza  
 Ospedale Civile "San Francesco"  
 Centro Trasfusionale  
 Via Promintesta, 87027 Paola  
 Ospedale "Giannettasio" Asl 3  
 Centro Trasfusionale S. Francesco  
 Via Ippocrate, 87068 Rossano

**CROTONE**

Ospedale "San Giovanni di Dio"  
 Servizio Microcitemia  
 Largo Bologna 5, 88900 Crotone

**REGGIO CALABRIA**

"Bianchi Melacrino Morelli"  
 Centro Microcitemia  
 Via G. Melacrino 1, 89100 Reggio Calabria  
 Ospedale Civile ASL 9  
 Divisione Pediatrica "S.Rita"  
 Centro Microcitemico  
 Contrada Verga, 89044 Locri

**VIBO VALENTIA**

Ospedale "Jazzolino"  
 Servizio di Immunoematologia  
 e Trasfusionale  
 Via Fleming, 89900 Vibo Valentia

**CAMPANIA****NAPOLI**

Azienda Ospedaliera "A. Cardarelli"  
 UOC Pediatria  
 UOS Talassemia Pediatrica  
 UOC Microcitemia - Padiglione C  
 P.zza Cardarelli, 80100 Napoli

Ospedale Policlinico I, II Università  
 Divisione Clinica Pediatrica  
 P.zza Miraglia, 80100 Napoli  
 Ospedale S. Giovanni Bosco  
 Divisione di Ematologia  
 Via F. M. Briganti 255, 80144 Napoli  
 Azienda Ospedaliera  
 Santo Bono Pausillipon  
 Reparto di Oncoematologia Pediatrica  
 Via Posillipo 226, 80123 Napoli

**SALERNO**

Ospedale "S. Leonardo"  
 Centro Trasfusionale  
 Via San Leonardo, 84100 Salerno  
 Ospedale "S. Maria della Speranza"  
 Centro Trasfusionale  
 Via Fiorignano, 84091 Battipaglia  
 Ospedale Umberto I  
 Via F. Riccio, 84014 Nocera Inferiore

**EMILIA ROMAGNA****BOLOGNA**

Ospedale Sant'Orsola Malpighi  
 Servizio di Medicina Trasfusionale  
 Divisione di Ematologia Pediatrica  
 Via Massarenti 9, 40138 Bologna

**CESENA**

Ospedale Bufalini  
 Centro trasfusionale  
 Viale Ghirelli 286, 47023 Cesena

**FERRARA**

Arcispedale "S. Anna"  
 Divisione di Pediatria  
 DH Talassemia  
 Divisione di Adolescentologia  
 Corso Giovecca 203, 44100 Ferrara  
 Arcispedale "S. Anna"  
 Dipartimento Medicina Clinica  
 Sperimentale  
 Via Savonarola 9, 44100 Ferrara

Università di Ferrara  
Clinica Pediatrica  
Via Savonarola 9, 44100 Ferrara

### **MODENA**

UO di Ematologia oncologica,  
immunologia pediatrica e trapianto  
di CSE

Via Del Pozzo 71, 41100 Modena  
Centro Malattie Ereditarie e Metaboliche  
del Fegato (CEMEF)  
Azienda Ospedaliera Universitaria  
di Modena - Policlinico di Modena  
Medicina II  
Via Del Pozzo 71, 41124 Modena

### **PARMA**

Azienda Ospedaliero-Universitaria  
UOC Pediatria Oncologica Ematologia  
Via Gramsci 14, 43100 Parma

### **PIACENZA**

Ospedale Civile "Guglielmo da Saliceto"  
U.O di Pediatria e Neonatologia  
Via Canton del Cristo 49, 29100 Piacenza  
Azienda USL di Piacenza  
Centro Trasfusionale e Immunoematologia  
Via Taverna 48, 29100 Piacenza

### **RAVENNA**

Ospedale "Santa Maria delle Croci"  
Centro Trasfusionale  
Viale Randi 5, 48100 Ravenna

### **REGGIO EMILIA**

Ospedale Santa Maria Nuova  
UOC di Ematologia e servizio  
di Medicina Trasfusionale  
Viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia

### **RIMINI**

Azienda USL Ospedale "Infermi"  
UO di Pediatria  
Via Settembrini 2, 47900 Rimini

## **FRIULI VENEZIA GIULIA**

### **GORIZIA**

Ospedale Civile S. Polo Monfalcone  
Centro Trasfusionale  
Via Galvani 1, Monfalcone

### **PORDENONE**

Ospedale Civile S. Maria degli Angeli  
Centro Immunotrasfusionale  
Medicina  
Pediatria  
Ambulatorio Ematologia non oncologica  
Laboratorio studio Emoglobinopatie  
Via Montereale 24, 33170 Pordenone

### **TRIESTE**

Istituto "B.Garofalo"  
Divisione di Ematologia  
Clinica Pediatrica  
Via dell'Istria 65/1, 34137 Trieste  
Ospedale Maggiore - Centro Ematologia  
Piazza dell'Ospitale 2, 34137 Trieste

### **UDINE**

Ospedale Civile S. Maria della Misericordia  
SOS Ematologia pediatrica  
Ematologia  
Piazzale S. Maria Della Misericordia 15,  
33100 Udine  
Ospedale Civile  
Medicina  
Via Sabbionera 45, 33053 Latisana

## **LAZIO**

### **LATINA**

Ospedale "S. Maria Goretti"  
Centro Immunotrasfusionale  
Via Canova 1, 04100 Latina  
Ospedale "Dono Svizzero"  
Immunoeematologia e trasfusionale  
Via Appia - lato Napoli, 04023 Formia

**ROMA**

Azienda Policlinico Umberto I  
UOC di Immunoematologia e medicina  
trasfusionale

Università La Sapienza

Via Chieti 7, 00161 Roma

Azienda Policlinico Umberto I

UOC Pediatria

Università La Sapienza

Viale del Policlinico 155, 00161 Roma

Ospedale "Sandro Pertini"

Immunoematologia e Medicina  
Trasfusionale

Via Monti Tiburtini 385, 00157 Roma

Ospedale "Forlanini San Camillo"

Day Hospital per le Microcitemie  
ed attività trasfusionali

Circonvallazione Gianicolese 87,  
00151 Roma

Policlinico "Gemelli"

Ematologia

Largo Gemelli 8, 00168 Roma

Ospedale "Bambin Gesù"

Divisione di Ematologia

Piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma

Tor Vergata Ospedale "S. Eugenio"

UO Day Hospital Talassemici

P.zzale dell'Umanesimo 10, 00144 Roma

**VITERBO**

SIMT Ospedale di Viterbo

Centro di Medicina Trasfusionale e  
Immunologia

Strada Sammartinese, 01100 Viterbo

**LIGURIA****GENOVA**

Ospedale "Galliera"

Centro di Microcitemia

Via Alessandro Volta 6 (Padiglione B9),  
16128 Genova

Istituto "Giannina Gaslini"

DH Ematologia pediatrica  
(Padiglione 12, 2° piano)

Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova

**LA SPEZIA**

Ospedale "S. Andrea"

Centro Trasfusionale e Immunologico

Via M. Asso 4, 19100 La Spezia

**LOMBARDIA****BERGAMO**

Ospedali Riuniti

Servizio Immunoematologia  
e Centro Trasfusionale

Largo Barozzi 1, 24128 Bergamo

**BRESCIA**

Ospedali Civili di Brescia

DH Oncologico e Ematologico  
Pediatrico

Piazzale Spedali Civili 1, 25125 Brescia

**COMO**

Ospedale "S. Anna"

Via Napoleona 60, 22100 Como

**CREMA**

Ospedale Maggiore

Centro Trasfusionale

Largo Ugo Dossea 2, 26013 Crema

**LECCO**

Ospedale di Lecco

Centro Trasfusionale

Via dell'Eremo 9/11, 23900 Lecco

Presidio Ospedaliero "Leopoldo  
Mandic"

Centro Trasfusionale

Largo San Leopoldo Mandic 1,  
23807 Merate

**LODI**

Ospedale Maggiore  
Centro Trasfusionale  
Largo Donatori del Sangue 2, 26900 Lodi

**MANTOVA**

Ospedale "Carlo Poma"  
Centro Trasfusionale  
Via Lago Paiolo 1, 46100 Mantova  
Ospedale di Asola  
Piazza 80° Fanteria, 46041 Asola

**MILANO**

Clinica "De Marchi"  
DH Pediatrico  
Via della Commenda 9, 20122 Milano  
Fondazione Ospedale Maggiore  
Cà Granda  
Centro Anemie Congenite  
Via F. Sforza 35, 20122 Milano  
Istituto Scientifico IRCCS "San Raffaele"  
Unità operativa di Ematologia  
e trapianto midollo osseo  
Via Olgettina 60, 20123 Milano  
Ospedale Caduti Bollatesi  
Pediatría  
Via Piave 20, 20021 Bollate  
Azienda Ospedaliera "Salvini"  
Pediatría  
Viale Forlanini 121,  
20024 Garbagnate Milanese  
Ospedale Civile di Legnano  
Pediatría  
Medicina  
Via Candiani 2, 20025 Legnano  
Ospedale "G. Fornaroli"  
Pediatría  
Centro Oncoematologia  
Via Al Donatore del Sangue 50,  
20013 Magenta  
Ospedale Civile - Emopatie Congenite  
Corso Europa 25, 20017 Rho

**MONZA**

Ospedale "S. Gerardo Nuovo"  
Clinica Ematologica  
Centro Trasfusionale  
Oncoematologia Pediatrica  
Via Pergolesi 33, 20052 Monza

**PAVIA**

Ospedale "S. Matteo"  
Oncoematologia  
Piazzale Camillo Golgi 2, 27100 Pavia

**VARESE**

Ospedale Multizonale di circolo di  
Varese – Fondazione Macchi  
Centro Trasfusionale  
Viale Borri 57, 21100 Varese  
Ospedale di Busto Arsizio  
Servizio di Immunoematologia  
e Medicina Trasfusionale  
Pediatría  
Piazzale Solaro 3, 21052 Busto Arsizio  
Ospedale di Gallarate  
Pediatría  
Medicina DH Oncoematologia  
Via Pastori 4, 21013 Gallarate  
Ospedale di Tradate A.O. Busto Arsizio  
Reperto di Pediatría  
Reperto di Medicina  
Piazza Angelo Zanaboni, 21049 Tradate  
Ospedale Predabissi  
Via Pandina, 20077 Vizzolo Predabissi

**MARCHE****ANCONA**

Ospedale "Profili" di Fabriano  
Azienda Ospedaliera Umberto I  
Immunoematologia  
e Medicina Trasfusionale  
Corso Amendola 2, 60123 Ancona

**Ospedale Pediatrico Salesi**  
Via F. Corridoni 11, 60123 Ancona  
**Ospedale "Engles Profili"**  
UCS Area Pediatrica  
Dipartimento Materno Infantile  
Viale Stellati Scala 26, 60044 Fabriano

**ASCOLI PICENO**  
Osp. Civile "Madonna del Soccorso"  
Centro Trasfusionale  
Via Manara 7,  
63039 San Benedetto del Tronto

**PESARO**  
Ospedale "Muraglia"  
Ematologia  
Via Lombroso, 61100 Pesaro  
**Ospedale "S. Salvatore"**  
Pediatría  
Piazzale Carlo Cinelli, 61100 Pesaro  
**Ospedale Civile Fraternità S. Maria della Misericordia**  
Centro Trasfusionale  
Via Comandino 70, 61029 Urbino

**MACERATA**  
Presidio Ospedaliero  
Centro Trasfusionale  
Divisione Pediatría  
Via Santa Lucia 2, 62100 Macerata  
**Ospedale Civile San Severino Marche**  
Oncoematologia  
Via del Glorioso 8,  
62027 San Severino Marche

## **MOLISE**

**CAMPOBASSO**  
Ospedale Civile "S. Timoteo"  
Centro Trasfusionale  
Via del Mulinello 40, 86039 Termoli

## **PIEMONTE**

**ALESSANDRIA**  
Ospedale San Antonio e Biagio  
Ematologia  
Via Venezia 16, 15100 Alessandria

**BIELLA**  
Ospedale "Degli Infermi"  
Centro Trasfusionale  
Via Caraccio 5, 13900 Biella

**CUNEO**  
Centro Trasfusionale  
Via M. Coppino 26, 12100 Cuneo  
**Ospedale Maggiore S. Annunziata**  
Centro Trasfusionale  
Via degli Ospedali 14,  
12038 Savigliano

**IVREA**  
Ospedale Civile di Ivrea - ASL 9  
Medicina Trasfusionale  
Ematologia  
Piazza della Credenza 2, 10015 Ivrea

**NOVARA**  
Ospedale Maggiore "Carità"  
Divisione Pediatría  
SCDU Ematologia  
Corso Mazzini 18, 28100 Novara  
**Ospedale Santissima Trinità**  
Asl Novara  
Centro Trasfusionale  
Viale Zoppis 10, 28021 Borgomanero

**TORINO**  
ASO "San Luigi Gonzaga"  
Centro Microcitemie  
Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano  
**Ospedale Civile "E. Agnelli"** - ASL TO 3  
Via Brigata Cagliari 39, 10064 Pinerolo

Azienda Ospedaliera  
"S. Giovanni Battista"  
Ematologia Ospedaliera  
Corso Bramante 88/90, 10126 Torino  
Ospedale "Mauriziano"  
Divisione di Immunologia Clinica  
e Ematologia  
Largo Turati 62, 10128 Torino

#### **VERBANIA**

Ospedale "S. Biagio"  
Centro Trasfusionale  
L.go Caduti Lager Nazifascisti 1,  
28845 Domodossola

#### **VERCELLI**

Ospedale "S. Andrea"  
Pediatria  
Oncologia  
Corso Mario Abbiate 21, 3100 Vercelli  
Ospedale Maggiore S. Annunziata  
Centro Trasfusionale  
Via degli Ospedali 14, 12038 Savigliano  
A.S.O "San Luigi Gonzaga"  
Centro Microcitemie  
Regione Gondole 10, 10043 Orbassano

### **PUGLIA**

#### **BARI**

Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari  
Servizio regionale Talassemie  
c/o Ematologia  
Servizio regionale Talassemie  
c/o Pediatria  
P.zza Giulio Cesare 11, 70124 Bari  
A.S.L BA – Ospedale "di Venere"  
Servizio di Immunologia e medicina  
trasfusionale  
DH Talassemia  
Via di Venere, 70012 Carbonara  
Ospedale "Don Tonino Bello"  
Centro trasfusionale  
Via Terlizzi, 70056 Molfetta

Ospedale Civile San Nicola Pellegrino  
Via Padre Pio, 70059 Trani  
Ospedale "Miulli"  
UOC Medicina  
Strada Provinciale Acquaviva - Santeramo  
Km 4,1, 70021 Acquaviva delle fonti

#### **BRINDISI**

Ospedale "Antonio Perrino"  
DH Ematologia  
Centro della Microcitemia  
Via Statale 7 per Mesagne, 72100 Brindisi

#### **FOGGIA**

Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Ospedale Riuniti"  
Centro trasfusionale  
DH Talassemia  
Viale Luigi Pinto, 71100 Foggia  
IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della  
Sofferenza" - Centro Microcitemia  
c/o poliambulatorio "Giovanni Paolo II"  
Viale Cappuccini,  
71013 San Giovanni Rotondo

#### **LECCE**

Ospedale "Fazzi"  
Unità operativa semplice di Talassemia  
Piazza F. Muratore, 73100 Lecce  
Ospedale "F. Ferrari"  
DH Talassemia  
Pediatria  
Via Circonvallazione, 73043 Casarano  
Ospedale "S. Cuore di Gesù"  
DH Talassemia c/o UOC di Pediatria  
Strada Provinciale per Alezio,  
73014 Gallipoli  
Ospedale "S. Caterina Novella"  
Centro Immunotrasfusionale  
Via Roma, 73013 Galatina  
Ospedale "Giuseppe da Copertino"  
Centro Immunotrasfusionale  
Via Carmiano, 73013 Galatina

**TARANTO**

Azienda Ospedaliera "SS. Annunziata"  
Centro Microcitemie  
Via Francesco Bruno 1, 74100 Taranto  
Ospedale civile  
Centro Trasfusionale  
Via Mandonion, 74024 Manduria

**SARDEGNA****CAGLIARI**

Ospedale Regionale per le Microcitemie  
Talassemia Pediatrica  
Medicina Interna  
Ematologia  
Via Jenner, 09121 Cagliari

**MEDIO CAMPIDANO**

Ospedale "N.S. di Bonaria San Gavino"  
Centro Trasfusionale  
Via Roma 235, 09037 San Gavino Monreale

**CARBONIA-IGLESIAS**

Ospedale "Sirai"  
DH per Talassemie  
Pediatría  
Centro Trasfusionale  
Località Sirai, 09013 Carbonia  
Ospedale "F.Ili Crobu"- ASL 7  
Località Canonica, 09016 Iglesias

**NUORO**

Ospedale "S. Francesco"  
DH per Talassemie  
Centro Trasfusionale  
Pediatría  
Via Mannironi, 08100 Nuoro

**OGLIASTRA**

Ospedale di Lanusei  
Centro Trasfusionale  
Pediatría  
Via Ospedale, 08045 Lanusei

**ORISTANO**

Ospedale "S. Martino"  
Pediatría  
Via Rockefeller, 09170 Oristano

**SASSARI**

Clinica Pediatrica Universitaria ASL 1  
DH per Talassemia - Pediatría  
Pediatría  
Viale San Pietro 12, 07100 Sassari  
Ospedale "SS. Annunziata"  
Centro Immunotrasfusionale  
Ematologia  
Centro trasfusionale  
Via E. De Nicola 14, 07100 Sassari  
Centro di Immunematologia  
e trasfusione  
Via Monte Grappa 82, 07100 Sassari  
Ospedale Civile "A.Segni"  
DH per Talassemie - Pediatría  
DH per Talassemie  
Centro Trasfusionale  
Piazza Cappuccini, 07014 Ozieri  
DH per Talassemie  
Pediatría  
DH per Talassemia  
Centro Trasfusionale  
Via Don Minzoni, 07041 Alghero

**OLBIA-TEMPIO**

Ospedale Civile  
Centro Trasfusionale  
Viale Aldo Moro, 07026 Olbia  
Ospedale Civile "Paolo Dettori"  
Centro Trasfusionale  
Via G. Deledda, 07029 Tempio Pausania  
Ospedale Civile "Paolo Merlo"  
Pediatría  
Via Ammiraglio Magnaghi,  
07024 La Maddalena

**SICILIA****AGRIGENTO**

ASP Distretto AG1 Ospedale  
"S. Giovanni di Dio"  
Centro Microcitemia  
Contrada Consolida, 92100 Agrigento  
Ospedali Civili Riuniti  
Centro Microcitemia  
Via Pompei C. da Seniazza, 92019 Sciacca

**CALTANISSETTA**

Ospedale "S. Elia"  
UO Ematologia e Talassemia  
Talassemia  
Via L. Russo, 93100 Caltanissetta  
Ospedale "Vittorio Emanuele III"  
Centro Trasfusionale  
Via Palazzi 173, 93012 Gela

**CATANIA**

Azienda Ospedaliera  
"Vittorio Emanuele"  
Santo Bambino  
UOC Ematologia per Talassemia  
Via Tindaro, 95124 Catania  
Ospedale Ferrarotto  
Divisione di Ematologia  
Via S. Citelli 6, 95124 Catania  
Presidio Ospedaliero "S. Luigi Currò"  
UOD Talassemia  
Viale Fleming 24, 95100 Catania  
Azienda Ospedaliera  
Policlinico Università di Catania  
Servizio Talassemia  
Via Santa Sofia 78, 95100 Catania  
Azienda Ospedaliera  
"Gravina e Santo Pietro"  
UOC di Pediatria e Neonatologia  
Servizio Talassemia  
Via Portosalvo 2, 95041 Caltagirone

**ENNA**

Ospedale "Umberto I"  
Centro Trasfusionale  
Via Trieste, 94100 Enna  
Ospedale "M. Chiello"  
Pediatria  
Contrada Bellia, 94015 Piazza Armerina  
Laboratorio Talassemia "Oasi Maria SS."  
Via Conte Ruggero 73, 94018 Troina

**MESSINA**

Policlinico Universitario "G. Martino"  
Pediatria  
Via Consolare Valeria, 98013 Messina  
Pres. Osp. di "S. Agata Militello"  
Centro Trasfusionale e Microcitemie  
Via Medici, 98076 Santa Agata di Militello

**PALERMO**

Azienda Ospedaliera  
"Villa Sofia - V. Cervello"  
UOC Ematologia II con Talassemia  
Via Trabucco, 90146 Palermo  
ARNAS Civico, Di Cristina, Benfratelli  
Presidio Ospedaliero "G. Di Cristina"  
Ospedale Dei Bambini  
UOC Ematologia, Emoglobinopatie  
Servizio di prevenzione, diagnosi e cura  
delle talassemie  
P.zza Benedettini 1, 90100 Palermo  
Azienda Ospedaliera  
Univ. Policlinico Palermo  
Via del Vespro, 90127 Palermo

**RAGUSA**

Azienda Ospedaliera Civile  
"M. Paternò Arezzo"  
Medicina Trasfusionale  
ed Immunoematologia  
Servizio Talassemia  
Piazza Igea 1, 97100 Ragusa

**SIRACUSA**

Azienda Ospedaliera "Umberto I"

Servizio Talassemia

Via Testaferrata 1, 96100 Siracusa

Ospedale "Muscatello"

Pediatria

Contrada Granatello, 96011 Augusta

Ospedale Civile di Lentini

Servizio Talassemia

Via Ospedale 17, 96016 Lentini

**TRAPANI**

Ospedale "Abete Aiello"

Servizio Ematologia

Via Salemi 8, 90126 Mazara del Vallo

Azienda Ospedaliera

"S. Antonio Abate"

UO Pediatria

Servizio Talassemia

Via Cosenza 91100 Trapani

Ospedale "S. Biagio" di Marsala

Centro Trasfusionale

P.zza S. Francesco, 91025 Marsala

**TOSCANA****AREZZO**

Ospedale "S. Donato"

Divisione di Ematologia

Via Pietro Nenni, 52100 Arezzo

Area Gestione Sperimentale Valdarno

USL 8

Via della Fonte Veneziana 8, 52100 Arezzo

Ospedale Nuovo Valdarno

Piazza del Volontario 2,

52025 La Gruccia Montevarchi

Area Gestione Sperimentale Valdarno

Usl 8 - Divisione Pediatria

Via della Fonte Veneziana 8, 52100 Arezzo

**FIRENZE**

Azienda Ospedaliera "Meyer"

Centro Ematologia

Via Luca Giordano, 50132 Firenze

Nuovo Ospedale "S. Giovanni di Dio"

Centro Trasfusionale

Via Torregalli 3, 50124 Firenze

Azienda Ospedaliera "Careggi"

Via G. B. Morgagni 85, 50134 Firenze

Ospedale S. Maria Annunziata

Centro Trasfusionale

Via dell'Antella 58, 50012 Bagno a Ripoli

Ospedale di Borgo S. Lorenzo

Centro Trasfusionale

Viale della Resistenza 60,

50032 Borgo San Lorenzo

Presidio Ospedaliero zona Empolese

Centro Trasfusionale

Viale Boccaccio, 50053 Empoli

**GROSSETO**

Ospedale della Misericordia

Centro Trasfusionale e Immunologico

Via Senese 161, 58100 Grosseto

**LIVORNO**

Ospedale Civile

Divisione Pediatria

Centro Trasfusionale

Viale Alfieri 48, 57124 Livorno

**LUCCA**

Presidio Ospedaliero "Campo di Marte"

UO Pediatria

Centro Trasfusionale

Via Ospedale, 55100 Lucca

**PISA**

Ospedale "S. Chiara"

Istituto Clinica Pediatrica I (Edificio I)

Via Roma 67, 56100 Pisa

**PRATO**

Ospedale "Misericordia e Dolce"

Centro Trasfusionale

Pediatria

P.zza Ospedale 5, 59100 Prato

**SIENA**

Policlinico Le Scotte  
Clinica Pediatrica  
Divisione Ematologica  
Viale Bracci 1, 53100 Siena

**TRENTINO ALTO ADIGE****BOLZANO**

Ospedale Regionale Generale Bolzano  
Centro Trasfusionale  
Via Lorenzo Boehler 5, 39100 Bolzano

**TRENTO**

Ospedale Civile - Pediatria  
largo Medaglie d'Oro 1, 38100 Trento

**UMBRIA****PERUGIA**

Ospedale S. Maria delle Misericordie  
Clinica Pediatrica  
Piazzale G. Menghini 1, 06100 Perugia

**TERNI**

Ospedale di Terni "S.Maria"  
Servizio Immunotrasfusionale  
e di Ematologia  
ViaTristano Joannuccio 4, 05100 Terni

**VALLE D'AOSTA****AOSTA**

Ospedale Beauregard - Pediatria  
Via Vaccari 5, 11100 Aosta

**VENETO****BELLUNO**

Ospedale di Belluno  
Centro Trasfusionale  
Viale Europa 22, 32100 Belluno

**PADOVA**

Clinica di Emato-Oncologia Pediatrica  
Azienda Ospedaliera Università  
di Padova  
Via Nicolò Giustiniani 1, 35128 Padova  
**Ospedale di Cittadella - Camposanpiero  
Oncologia**  
Via Cosma 1, 35013 Camposampiero  
**Ospedale Civile di Este  
Centro Trasfusionale**  
Via San Fermo 10, 35042 Este  
**Ospedale "Vittorio Emanuele II"  
Pediatria**  
Via Marconi 19, 35043 Monselice  
**Ospedale Civile di Monselice  
Centro Trasfusionale**  
Via Guglielmo Marconi 19,  
35043 Monselice  
**Presidio Ospedaliero  
Centro Trasfusionale**  
Via San Rocco 8,  
35028 Piove di Sacco

**ROVIGO**

Ospedale "S. Maria della Misericordia"  
DH Talassemia - Centro Trasfusionale  
Via Tre Martiri 140, 45100 Rovigo  
**U.L.S.S. 19 UO Pediatria  
Centro Microcitemie di Rovigo**  
Piazza degli Etruschi 9, 45011 Adria  
**Ospedale di Adria  
Divisione Pediatrica**  
Piazza degli Etruschi 9, 45011 Adria

**VENEZIA**

Ospedale Civile  
Centro Trasfusionale  
Via Ospedale, 30173 Mestre  
**Ospedale Dell'Angelo  
Divisione Ematologia**  
Via Paccagnella 11, 30173 Mestre  
**Ospedale di Portogruaro**  
Via Zappetti 58, 30026 Portogruaro

**Azienda Socio Sanitaria  
di Dolo Mirano  
Oncoematologia**

Sede di Dolo: Via XXIX Aprile 2, 30031 Dolo

Sede di Mirano: Via L. Mariutto 76,  
30035 Mirano

**VERONA**

**Policlinico "G. B. Rossi"**

**Borgo Roma**

**Medicina Interna**

Piazzale Ludovico Antonio Scuro 10,  
37134 Verona

**Policlinico "G. B. Rossi" - Borgo Roma**

**Servizio Immunoematologico**

Piazzale Ludovico Antonio Scuro 10,  
37134 Verona

**Ospedale Civile di Legnago**

**"Mater Salutis" - Pediatria**

Via Giannella1, Legnago

**Presidio Ospedaliero di San Bonifacio**

Via Caporosolo,  
37047 San Bonifacio

**VICENZA**

**Ospedale Civile di Thiene**

**Centro Trasfusionale**

Via Boldrini 1, 36016 Thiene





## FONDAZIONE ITALIANA LEONARDO GIAMBRONE PER LA GUARIGIONE DALLA TALASSEMIA

*La Fondazione nasce il 19 giugno 1992, e rappresenta la diretta espressione della Lega Italiana per la Lotta contro le Emopatie ed i Tumori dell'Infanzia. Il suo principale obiettivo è quello di promuovere attività e finanziare progetti di ricerca per identificare e sperimentare i mezzi di cura definitivi della talassemia. Tra le iniziative più importanti vi è la "Giornata Nazionale per la Ricerca Scientifica sulla Talassemia", che si celebra ogni anno a dicembre. A questa si aggiungono le campagne di mailing, i concerti, le manifestazioni sportive ed altre iniziative artistico-culturali il cui ricavato viene destinato alla ricerca. Un altro aspetto dell'impegno della Fondazione riguarda anche il miglioramento degli attuali protocolli di terapia degli ammalati e la prevenzione delle complicanze. Infine, non va dimenticato il sostegno psicologico e sociale dei talassemici e delle loro famiglie, con un supporto operativo e di informazione. La Fondazione pubblica anche il periodico a tiratura nazionale "Talassemia - Progetto Guarigione" che fornisce informazioni sulle maggiori tematiche legate alla talassemia. La Fondazione ha avuto anche il riconoscimento ONLUS e di Ente Morale.*

**Fondazione Italiana Leonardo Giambrone  
per la Guarigione dalla Talassemia**

**Via Savona, 56 – 81030 Castelvoturno (CE) – Tel. 081 5097198**

**Fax 081 8396932 – [info@fondazionegiambrone.it](mailto:info@fondazionegiambrone.it)**

**<http://www.fondazionegiambrone.it>**

L'iniziativa è stata realizzata  
grazie a un contributo di

