

Antonio Piga
Tatiana Boetti
Lorenzo Alba
Simona Roggero
Filomena Longo

Dipartimento di Scienze
Cliniche e Biologiche
Università di Torino
Ospedale S. Luigi Gonzaga,
Orbassano, Torino

Curare la talassemia senza trapianto



Le talassemie

Le talassemie rappresentano in Italia una parte rilevante delle anemie ereditarie. La trasmissione è di tipo autosomico recessivo nella quasi totalità dei casi. Lo sviluppo di metodi semplici e precisi per la diagnosi del soggetto eterozigote sia a livello fenotipico che molecolare, ha aperto la strada al controllo della malattia attraverso la prevenzione e la diagnosi precoce. In molti paesi estesi programmi di informazione ed individuazione delle coppie a rischio, insieme alla disponibilità della diagnosi prenatale, hanno sensibilmente ridotto la comparsa di nuovi casi e permesso di convogliare maggiori risorse sul trattamento ottimale dei malati esistenti.

Le forme cliniche

Le forme cliniche si distinguono in talassemie major o trasfusione-dipendenti e talassemie intermedie, con anemia moderata o lieve. La grande eterogeneità genetica condiziona la variabilità fenotipica, per cui le talassemie intermedie costituiscono un continuum tra la trasfusione dipendenza e lo stato di portatore asintomatico. Nello stesso soggetto il grado di anemia può variare per motivi intercorrenti o, sul lungo periodo, per progressione di malattia. Nella talassemia intermedia per esempio, il grado di anemia è più lieve nella prima

infanzia, tende a stabilizzarsi nella seconda e ad accentuarsi molto lentamente col progredire dell'età. Questa variabilità nelle forme meno gravi rende paradossalmente più difficile l'orientamento sulle opzioni terapeutiche rispetto alle forme più gravi.

Le opzioni terapeutiche

Fino a pochi anni fa, nella maggior parte dei paesi in cui le talassemie sono diffuse, le opzioni terapeutiche disponibili si riducevano ad una scarsa disponibilità di sangue ad alto rischio infettivo.¹ Molti progressi si sono verificati in questi ultimi anni, nei paesi occidentali e orientali. Nei paesi più avanzati la terapia convenzionale ed il trapianto di cellule staminali sono disponibili ed i costi elevati sono coperti in gran parte dalla società. In Italia entrambe le opzioni terapeutiche hanno raggiunto un particolare livello qualitativo.

La terapia convenzionale

In mancanza di possibilità di cura, il trattamento delle talassemie major si basa su due principi: correzione dell'anemia con efficace inibizione dell'iperplasia midollare e prevenzione delle complicanze cliniche da danno ossidativo mediante terapia chelante.² Per il primo scopo si utilizzano schemi trasfusionali atti a mantenere l'emoglobina entro un range vici-

no alla norma (9.5-14g%), utilizzando 10-20 ml/kg di emazie concentrate e filtrate ogni 3-5 settimane. Se applicati con accuratezza, tali schemi inibiscono completamente il fenotipo talassemico, prevenendo le alterazioni ossee, l'organomegalia e favorendo una crescita ed una vita di relazione normali. Il rischio infettivo in Italia è ormai minimo, così come quello di reazioni trasfusionali. Anche la splenectomia, un tempo ineluttabile nella maggior parte dei soggetti con talassemia major ed intermedia, è oggi divenuta poco comune. È invece relativamente comune l'occorrenza di anemia emolitica autoimmune in pazienti trasfusi tardivamente o saltuariamente.

La terapia chelante del ferro ed il suo monitoraggio hanno compiuto importanti progressi negli ultimi anni.³ Disponiamo oggi di tre farmaci chelanti, deferossamina, deferiprone e deferasirox e di strumenti non invasivi di valutazione del ferro corporeo, quali biosusciometria magnetica SQUID e risonanza magnetica, che permettono di controllare efficacemente l'accumulo di ferro in ogni paziente e prevenirne le complicanze cliniche. I primi dati epidemiologici in questo senso confermano una drastica riduzione della mortalità⁴ e della inci-

denza di cardiopatia.^{5,6} I progressi osservati dagli autori sono sintetizzati nelle tabelle 1 e 2.

Il trapianto cellulare

Avviato in questa patologia alla fine negli anni ottanta,⁷ il trapianto cellulare ha conosciuto in Italia un particolare sviluppo clinico e di ricerca, di cui si tratta altrove in modo specifico.

Il trapianto di geni

Anche questo approccio terapeutico, teoricamente ideale per queste malattie genetiche ha conosciuto recenti importanti progressi.⁸ La fattibilità di trial clinici è attualmente limitata dagli aspetti di sicurezza⁹ piuttosto che quelli di efficacia.¹⁰

L'induzione della sintesi di emoglobina fetale

La possibilità di indurre farmacologicamente la sintesi di emoglobina fetale è nota da tempo. Farmaci quali butirrati e idrossiurea forniscono risultati clinicamente in un numero limitato di soggetti, soprattutto con talassemia intermedia.¹¹ Nuovi promettenti composti sono in fase di sviluppo preclinico.¹²

Tabella 1. Fasi significative nell'evoluzione del trattamento conservativo a Torino

	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005
trasfusioni efficaci	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
trasfusioni sicure	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
deferossamina i.m.	SI						
deferossamina s.c.	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
deferiprone	NO	NO	NO	NO	NO	SI*	SI
deferasirox	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO**
chelazione combinata	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI
monitoraggio strumentale del ferro	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI

*sperimentale dal 1995

**sperimentale dal 2002

Tabella 2. Stima della sopravvivenza nei soggetti con beta talassemia major sottoposti a trattamento conservativo a Torino

	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005
A 10 anni di età	88%	90%	93%	98%	99%	99%	99%
A 20 anni di età	31%	52%	76%	81%	86%	94%	97%
A 30 anni di età	8%	22%	31%	52%	66%	92%	96%

Fattori da considerare nella scelta terapeutica

Terapia conservativa e trapianto cellulare offrono entrambe buone o ottime prospettive di sopravvivenza e sopravvivenza libera da complicanze. In generale ed in condizioni ottimali le differenze sono ancora sensibili a vantaggio della terapia conservativa, ma sul piano individuale possono variare di molto. I fattori più importanti di variazione sono per la prima l'appropriatezza e il grado di compliance alla terapia chelante e per il trapianto il livello di rischio, che è determinato soprattutto dalla disponibilità di un donatore compatibile, in particolare correlato e dal grado di rischio, determinato in buona sostanza dall'accuratezza della terapia chelante.

Molti altri fattori possono essere importanti nella scelta terapeutica e vanno sempre valutati con cura. Il grado di severità della malattia di base, l'età e la presenza di eventuali complicanze possono incidere sulle aspettative di vita del paziente. La provenienza e i programmi familiari possono essere decisivi. Ad esempio in soggetti stranieri o in procinto di trasferirsi in paesi ove la terapia convenzionale non sia adeguata o rischiosa, il trapianto dovrebbe essere l'opzione di scelta.

L'età è anche importante rispetto alla comunicazione. In età adolescenziale ed adulta è facile creare le condizioni perché il soggetto possa essere pienamente informato, valuti la qualità e le prospettive di vita ed arrivi a scelte libere e consapevoli. Tanto più l'età è precoce, tanto più le scelte sono affidate ai genitori e all'interazione col pediatra curante ed il Centro di cura. Sui genitori di bambini con malattie ereditarie pesano inevitabilmente dei sensi di colpa che possono interferire sulla percezione della qualità di vita e delle prospettive offerte al proprio figlio.

Per il Centro di cura è importante fornire una

informazione aggiornata e competente, che si basi il più possibile sulle evidenze scientifiche e non su opinioni ed esperienze individuali e che sia fornita con le modalità della consulenza non direttiva.

Bibliografia

1. Modell B, Darlison M, Birgens H et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67:39-69.
2. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia; 2000.
3. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239-252.
4. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De SP et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006;107:3733-3737.
5. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003;88:489-496.
6. Telfer P, Coen PG, Christou S et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica* 2006;91:1187-1192.
7. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet* 1982;2:227-229.
8. Sadelain M, Boulad F, Galanello R et al. Therapeutic options for patients with severe beta-thalassemia: the need for globin gene therapy. *Hum Gene Ther* 2007;18:1-9.
9. Cavazzana-Calvo M, Thrasher A, Mavilio F. The future of gene therapy. *Nature* 2004;427:779-781.
10. Quek L, Thein SL. Molecular therapies in beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2007;136:353-365.
11. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br.J.Haematol.* 2007
12. Gambari R, Fibach E. Medicinal chemistry of fetal hemoglobin inducers for treatment of beta-thalassemia. *Curr Med Chem* 2007;14: 199-212.