TALASSEMIE (ANEMIA MEDITERRANEA)

Difetti genetici della sintesi di una o più catene globiniche normali



Inadeguata produzione di emoglobina

Anemia ipocromica-microcitica

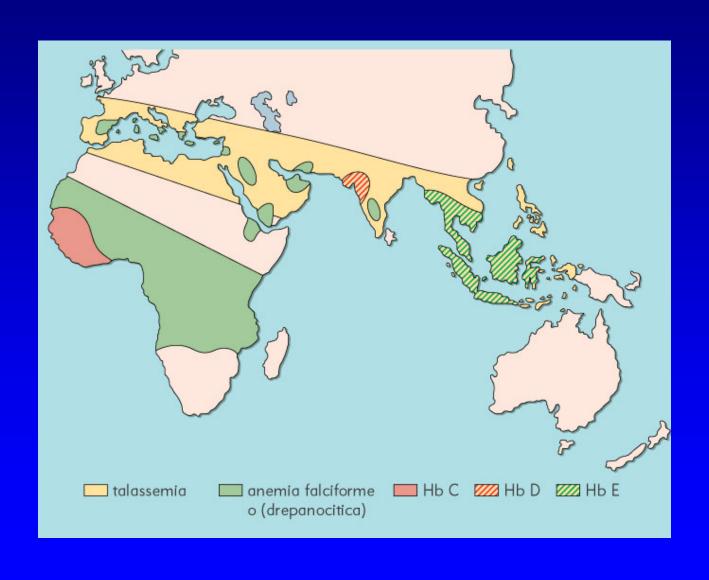
Sintesi bilanciata di catene globiniche, precipitazione di tetrameri instabili

Eritropoiesi inefficace ed emolisi

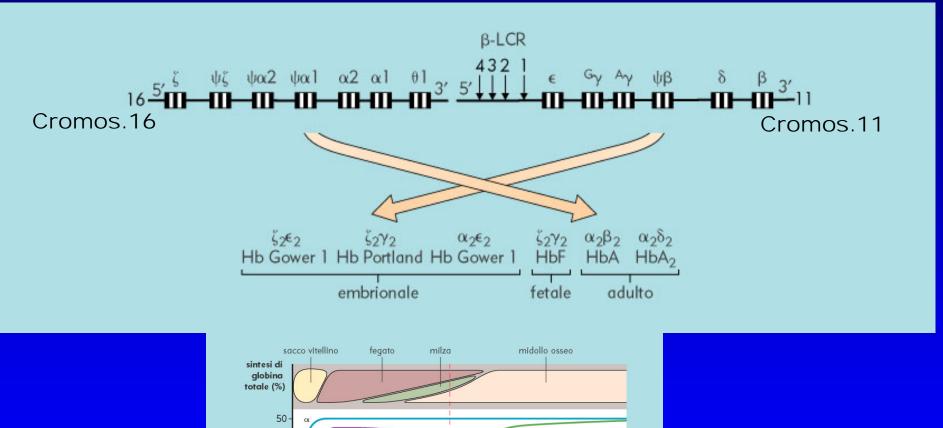
EMOGLOBINOPATIE

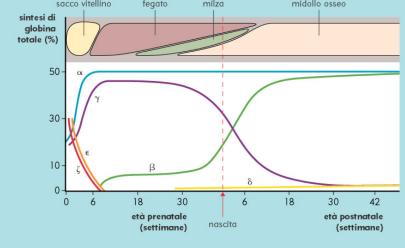
- Difetti genetici della sintesi emoglobinica con produzione di catene peptidiche anomale nella sequenza aminoacidica (sostituzione, perdita o aggiunta di aminoacidi)
- Differenti genotipi e fenotipi: HbS
 (anemia falciforme), HbC, HbH,
 metaemoglobinopatie, Hb con ridotta
 o aumentata affinità per O₂

DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DELLE TALASSEMIE E DELLE EMOGLOBINOPATIE



ONTOGENESI DELL'EMOGLOBINA E SEDI DI PRODUZIONE

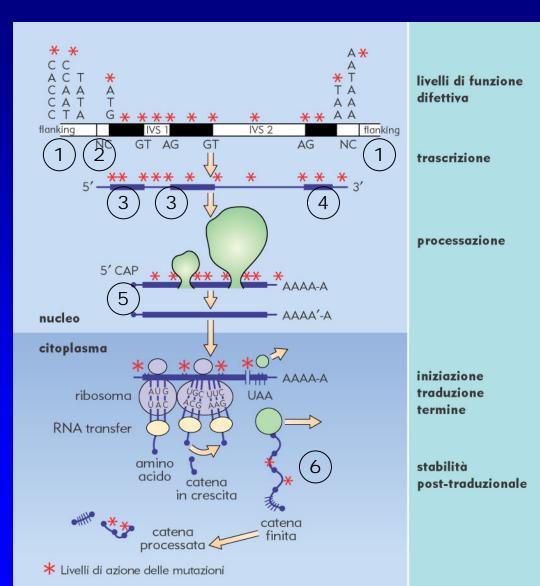




TIPI DI EMOGLOBINA NELL'ADULTO NORMALE

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

MECCANISMI MOLECOLARI CHE PRODUCONO LE TALASSEMIE



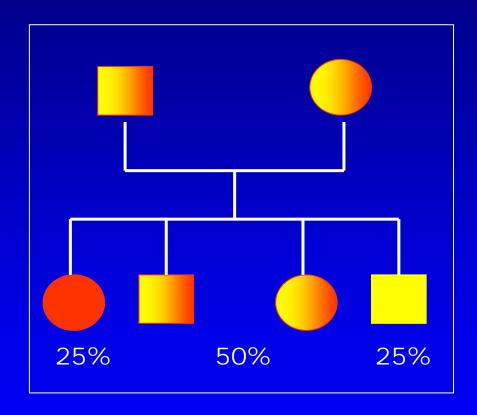
- Delezione genica (per lo più α Tal)
- Mutazione della regione "promoter"
- 3. Anomalie dello splicing
- 4. Mutazione del segnale di poliadenilazione
- 5. Interruzione prematura (Mutazione non senso e frameshift)
- 6. Emoglobine instabili

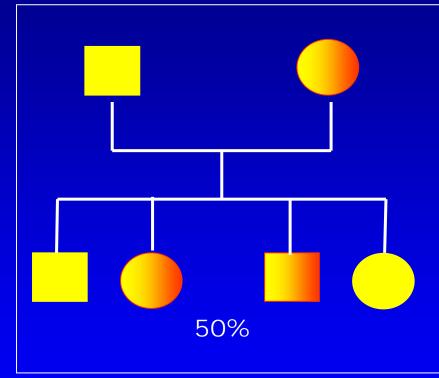
ETEROGENEITA' DELLE β TALASSEMIE

- DIFFERENTI DIFETTI MOLECOLARI
- DIFFERENTI ALLELI
- DIFFERENTI GENOTIPI
- DIFFERENTI FENOTIPI

www.fisiokinesiterapia.biz

TRASMISSIONE DELLA BETA TALASSEMIA











STATI CLINICO-EMATOLOGICI DELLA B TALASSEMIA

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

βTALASSEMIA MINOR eterozigosi

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

βTALASSEMIA MINOR-MINIMA Eterozigosi EMOCROMO

	NORMALE	β TALASSEMIA MINOR-MINIMA
Hb g/dL	15.0	10-15
Eritrociti x 106/μL	5.000.000	6.000.000
HCT (%)	45	35
$MCV (\mu^3)$	90	60
Elettroforesi Hb	Hb A ₂ < 3%	Hb A ₂ ≥ 3%

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

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

PATOGENESI DELL'ANEMIA NEL MORBO DI COOLEY

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

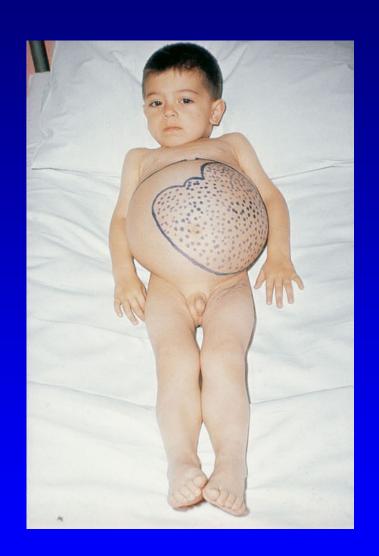
 Le catene α in eccesso precipitano nei precursori eritroidi causando eritroblastolisi endomidollare e ridotta sopravvivenza degli eritrociti circolanti

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY ANEMIA

- Rilievo, in genere entro i primi sei mesi di vita, di grave anemia con:
 - Pallore-colorito itterico
 - Splenomegalia: per iperplasia della polpa rossa secondaria all'esaltata eritrocateresi
 - Epatomegalia: per persistenza post fetale di mielopoiesi extramidollare e per alterazioni del circolo epato-splenico
 - Insufficienza cardiaca
- Ritardato sviluppo somatico e sessuale

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY





Epato-splenomegalia ingravescenti

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY ALTERAZIONI OSSEE

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

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY







Deformazioni facciali

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY SOVRACCARICO DI FERRO

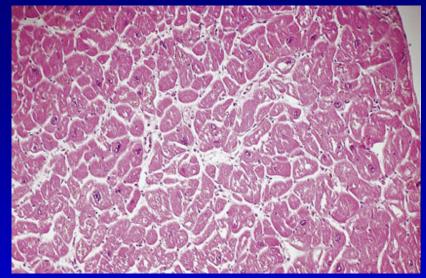
Per:

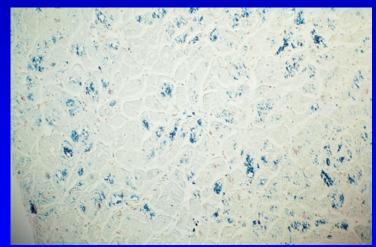
- Aumentato assorbimento di ferro
- Carico emotrasfusionale
- I sintomi si sviluppano soprattutto con l'età
- Organi bersaglio: fegato, cuore, ghiandole endocrine (pancreas, paratiroidi, gonadi, ipofisi, tiroide)
- Quadri clinici più invalidanti: insufficienza cardiaca, diabete, cirrosi epatica

CLINICA DEL MORBO DI COOLEY



Cardiomegalia in paziente con Morbo di Cooley e sovraccarico marziale

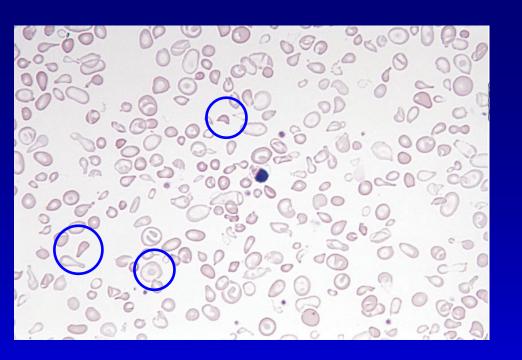


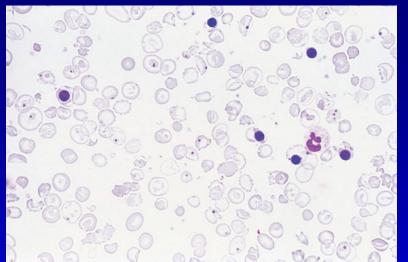


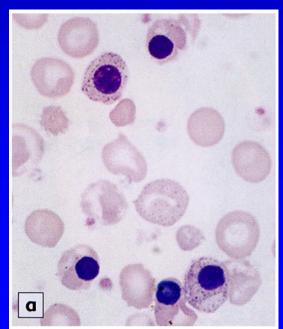
Sezioni post mortem di miocardio con depositi di ferro

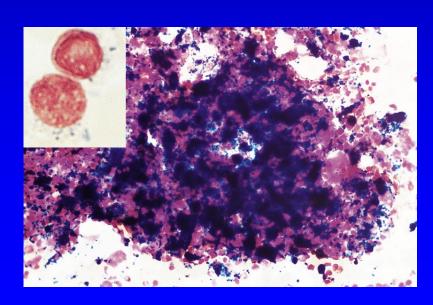
LABORATORIO NEL MORBO DI COOLEY

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









TERAPIA DEL MORBO DI COOLEY

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

TRAGUARDO DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE

- Attività normale
- Accrescimento normale
- Riduzione iperplasia midollare

 prevenzione delle alterazioni scheletriche
- Riduzione della splenomegalia e del conseguente ipersplenismo

PREVENZIONE DEL MORBO DI COOLEY

Diagnosi delle condizioni di eterozigosi

Educazione

Diagnosi prenatale

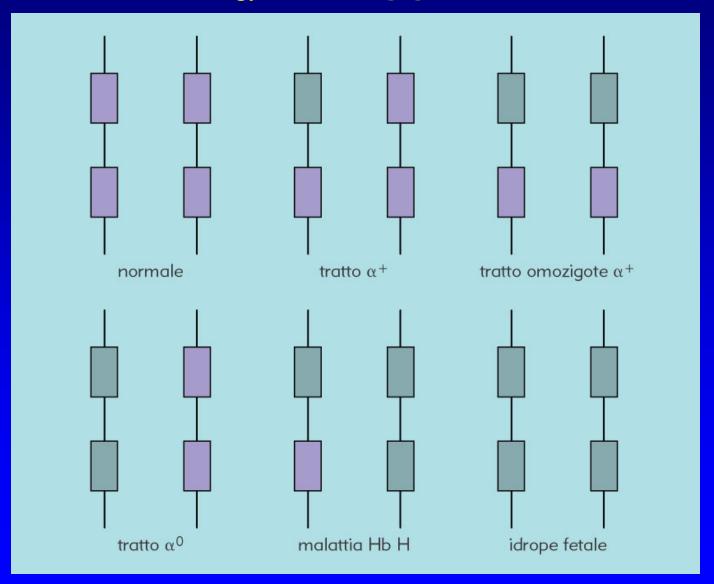
β TALASSEMIA INTERMEDIA

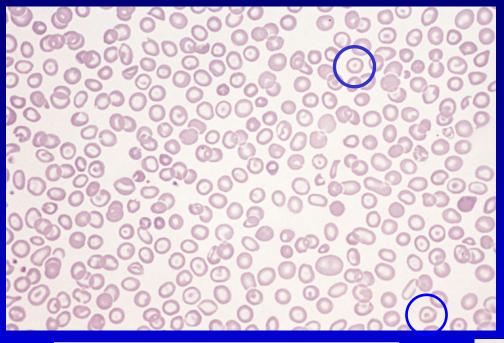
- Omozigosi per difetti minori
- Doppie eterozigosi
- Minor difetto sintesi Hb
- Meno eritropoiesi inefficace
- Minor necessità di terapia trasfusionale
- Meno complicazioni

αTALASSEMIE

- Diffuse prevalentemente nel Sud-Est asiatico
- Quadri clinico-ematologici variabili a seconda del grado di riduzione nella produzione delle catene α
- Se mancano 1-2 geni α:
 - quadro clinico sovrapponibile a β talassemia minor.
 - Hb Bart (γ_4) alla nascita 5-10%, Hb normale in età adulta (diagnosi di esclusione)
- Se mancano 3-4 geni α:
 - idrope fetale (80% Hb Bart): incompatibile con la vita
 - malattia da HbH (β₄). Severa anemia ipocromica, microcitica, con componente emolitica, splenomegalia.

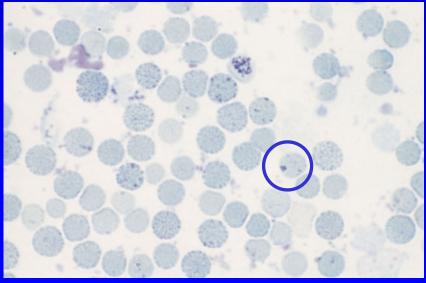
DIFFERENTI TIPI DI α TALASSEMIE





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

Talassemia α : Ipocromia, microcitosi, cellule bersaglio e poichilocitosi



ANEMIA FALCIFORME

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

STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO IN ANEMIA FALCIFORME

