

Ali T Taher  
Sujit S Sheth  
Khaled M Musallam



Hematology



Fast Facts

# Sindromi talassemiche

Karger

HEALTHCARE



## Sindromi talassemiche

### **Ali T Taher MD PhD FRCP**

Professore di Medicina, Ematologia ed Oncologia  
Direttore, Naef K. Basile Cancer Institute  
Vicepresidente, Ricerca, Dipartimento di Medicina interna  
Direttore fondatore, Programma di ricerca borsisti e specializzandi  
Facoltà di Medicina  
American University of Beirut Medical Center  
Beirut, Libano

### **Sujit S Sheth MD**

Direttore, Divisione di Emato-oncologia pediatrica  
Weill Cornell Medicine  
New York, USA

### **Khaled M Musallam MD PhD**

Direttore Gruppo di ricerca, Burjeel Holdings  
Thalassemia Center, Burjeel Medical City  
Abu Dhabi, Emirati Arabi Uniti

### **Dichiarazione di indipendenza**

Abbiamo realizzato questo opuscolo con l'obiettivo di renderlo quanto più equilibrato e pratico possibile. Accogliamo comunque con favore qualsiasi proposta di miglioramento: [fastfacts@karger.com](mailto:fastfacts@karger.com)

Fast Facts: Sindromi talassemiche

Prima pubblicazione 2023

Text © 2023 Ali T Taher, Sujit S Sheth, Khaled M Musallam

© 2023 in questa edizione S. Karger Publishers Ltd

S. Karger Publishers Ltd, Merchant House, 5 East St. Helen Street, Abingdon,  
Oxford OX14 5EG, UK

Gli ordini per questo opuscolo possono essere effettuati telefonicamente,  
per e-mail o attraverso il sito web.

Numero di telefono: +41 61 306 1440, e-mail: [orders@karger.com](mailto:orders@karger.com)

Per ordinare attraverso il sito web, utilizzare il seguente indirizzo: [karger.com](http://karger.com)

Fast Facts è un marchio registrato di S. Karger Publishers Ltd.

Tutti i diritti riservati. Sono vietate la riproduzione, la conservazione in un sistema di archiviazione o la trasmissione, anche parziale, della presente pubblicazione in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, tramite fotocopia o registrazione, senza l'esplicita autorizzazione dell'editore.

I diritti di Ali T Taher, Sujit S Sheth e Khaled M Musallam di essere riconosciuti come autori di questa pubblicazione sono stati affermati in accordo con il Copyright, Designs & Patents Act 1988, paragrafi 77 e 78.

L'editore e gli autori hanno fatto tutto il possibile per garantire l'accuratezza di questa pubblicazione, ma declinano qualsiasi responsabilità per eventuali errori od omissioni.

Per informazioni relative alla prescrizione di tutti i farmaci, si prega di consultare la relativa etichettatura approvata nel proprio paese.

I nomi registrati, i marchi commerciali ecc. utilizzati in questa pubblicazione, anche se non contrassegnati come tali, non sono da ritenersi non protetti dalla legge.

Un documento di catalogazione CIP per questo titolo è disponibile presso la British Library.

ISBN 978-3-318-07261-7

Taher AT (Ali)

Fast Facts: Sindromi talassemiche/

Ali T Taher, Sujit S Sheth, Khaled M Musallam

Illustrazioni a cura di Graeme Chambers, Belfast, Regno Unito.

Impaginazione a cura di Amnet, Chennai, India.

Stampato nel Regno Unito con Xpedient Print.

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

<b>Glossario ed elenco delle abbreviazioni</b>	5
<b>Introduzione</b>	7
<b>Cosa sono le sindromi talassemiche?</b>	9
<b>Basi molecolari e classificazione</b>	15
<b>Fisiopatologia e manifestazioni della malattia</b>	25
<b>Complicanze cliniche e relativo trattamento</b>	37
<b>Nuove terapie</b>	51
<b>Risorse utili</b>	65
<b>Indice</b>	67



## Glossario ed elenco delle abbreviazioni

**ASO:** oligonucleotidi antisenso

**ATP:** adenosina trifosfato

**CRISPR-Cas:** gruppi di ripetizioni palindromiche brevi regolarmente intervallate associate alle nucleasi Cas9; enzimi utilizzati nell'editing genomico

**FDA:** Food and Drug Administration

**GDF11:** fattore di differenziazione della crescita 11; regolatore della maturazione dei reticolociti e della formazione dei globuli rossi

**Hb:** emoglobina

**HbA:** eterodimero emoglobinico comprendente due catene di  $\alpha$ -globina e due catene di  $\beta$ -globina

**HbA<sub>2</sub>:** eterodimero emoglobinico comprendente due catene di  $\alpha$ -globina e due catene di  $\delta$ -globina

**Hb Barts:** tetramero emoglobinico comprendente quattro catene di  $\gamma$ -globina; il riscontro dell'Hb Barts allo screening neonatale indica la presenza di  $\alpha$ -talassemia

**HbCS:** emoglobina Constant Spring; una forma di emoglobina caratterizzata da una mutazione in un codone di stop di un gene dell' $\alpha$ -globina, con conseguente allungamento della catena  $\alpha$

**HbE:** variante strutturale dell'emoglobina  $\beta$

**HbF:** eterodimero emoglobinico comprendente due catene di  $\alpha$ -globina e due catene di

$\gamma$ -globina; è la forma di emoglobina predominante durante la vita fetale e poco dopo la nascita, ma poi la sua sintesi diminuisce

**Hb Gower 1:** una forma di emoglobina prodotta durante lo sviluppo embrionale, comprendente due catene  $\zeta$  e due catene  $\epsilon$

**Hb Gower 2:** una forma di emoglobina prodotta durante lo sviluppo embrionale, comprendente due catene  $\alpha$  e due catene  $\epsilon$

**HbH:** una forma di emoglobina formata da tetrameri di  $\beta$ -globina

**Hb Portland:** una forma di emoglobina prodotta durante lo sviluppo embrionale, comprendente due catene  $\zeta$  e due catene  $\gamma$

**HPFH:** persistenza ereditaria di emoglobina fetale; una condizione benigna nella quale la sintesi di HbF nel periodo postnatale rimane significativa, anziché diminuire dopo la nascita

**HSCT:** trapianto di cellule staminali emopoietiche

**IE:** eritropoiesi inefficace

**KLF1:** fattore eritroide Kruppel-like; un fattore di trascrizione che controlla il passaggio dalla sintesi di emoglobina fetale a quella postnatale ("adulta") tramite l'attivazione dell'espressione del gene della  $\beta$ -globina umana e del gene *BCL11A*. KLF1 è un importante repressore del gene della  $\gamma$ -globina

**LIC:** concentrazione epatica di ferro

**Malattia da HbH:** una forma di  $\alpha$ -talassemia dovuta all'inattivazione (a causa di mutazione o delezione) di tre geni dell' $\alpha$ -globina, con conseguente eccesso di catene di  $\beta$ -globina e formazione di HbH. Esistono due tipi di malattia da HbH: delezionale, nella quale tre geni dell' $\alpha$ -globina sono deleti, e non delezionale, nella quale due geni dell' $\alpha$ -globina sono deleti e uno presenta una mutazione, come la Constant Spring

**MRI:** risonanza magnetica per immagini

**mRNA:** acido ribonucleico messaggero

**NTDT:** talassemia non trasfusione-dipendente, nota anche come talassemia intermedia

**PK:** piruvato chinasi

**RBC:** globuli rossi

**siRNA:** small interfering RNA

**TALENS:** nucleasi effettrici simili ad attivatori di trascrizione

**TDT:** talassemia trasfusione-dipendente, nota anche come talassemia maggiore

**TGF- $\beta$ :** fattore di crescita trasformante  $\beta$

**TMPRSS6:** serina proteasi transmembrana 6

**ZFN:** nucleasi a dita di zinco; enzimi utilizzati nell'editing genomico

## Introduzione

Le sindromi talassemiche sono un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie, che hanno in comune la presenza di un difetto della sintesi dell'emoglobina (Hb). Lo spettro delle manifestazioni cliniche è vasto, e le forme più gravi trasfusione-dipendenti costituiscono un onere notevole per le persone affette e per il sistema sanitario. Anche nei pazienti con talassemia non trasfusione-dipendente, l'impatto della malattia può essere rilevante.

Il trattamento della talassemia è complesso e richiede le competenze di un team multidisciplinare di professionisti sanitari. Le trasfusioni di sangue, effettuate per tutta la vita o occasionalmente, rimangono l'approccio terapeutico principale. La sopravvivenza è in continuo miglioramento, grazie a un monitoraggio e trattamento più efficace del sovraccarico di ferro, che è associato sia alle forme trasfusione-dipendenti che a quelle non trasfusione-dipendenti.

Una migliore conoscenza dei meccanismi fisiopatologici alla base delle sindromi talassemiche ha consentito di identificare potenziali target per nuove terapie e portato allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche volte a ridurre o eliminare la necessità di trasfusioni, migliorare i livelli di Hb e prevenire o ridurre il sovraccarico di ferro.

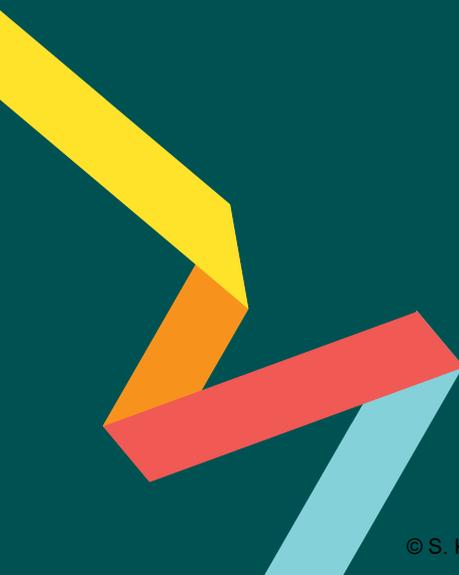
*Fast Facts: Sindromi talassemiche* offre una presentazione concisa e completa delle sindromi talassemiche e delle opzioni attualmente disponibili per il trattamento delle talassemie e delle comorbidità associate. Inoltre, fornisce informazioni su alcune nuove terapie attualmente oggetto di studi clinici o approvate recentemente (cfr. capitolo 5), potenzialmente in grado di cambiare la vita dei pazienti talassemici. Ci auguriamo che questa pubblicazione possa costituire per i lettori una risorsa sia utile che interessante.





Hematology

# 1 Cosa sono le sindromi talassemiche?



HEALTHCARE

Le sindromi talassemiche sono difetti ereditari quantitativi della sintesi dell'emoglobina (Hb), che presentano un vasto spettro di manifestazioni cliniche: dallo stato lieve di portatore asintomatico alle forme gravi trasfusione-dipendenti. Le forme più gravi comportano un alto carico di malattia associato a molteplici complicanze, che portano a una morbilità significativa e a una potenziale riduzione dell'aspettativa di vita.

La talassemia è stata descritta per la prima volta nel 1925 da Cooley e Lee in pazienti con grave anemia, splenomegalia e alterazioni ossee, ed è stata inizialmente denominata "anemia di Cooley"; probabilmente si trattava della beta-talassemia.<sup>1</sup>

Il nome "talassemia" deriva dai termini greci "mare" e "sangue" e si riferisce al Mar Mediterraneo, dal momento che, in origine, questo tipo di anemia è stato osservato più frequentemente negli abitanti delle coste greche e italiane e delle isole vicine. Oggigiorno, il termine si riferisce a un gruppo eterogeneo di malattie, che hanno in comune un difetto della biosintesi delle catene globiniche.

Negli ultimi cento anni, le nostre conoscenze sull'ereditarietà e sulla fisiopatologia delle sindromi talassemiche sono migliorate notevolmente; ora siamo consapevoli dell'eterogeneità delle loro manifestazioni cliniche, nonostante che i meccanismi di base siano molto simili. Il tipo di sindrome dipende dalla catena globinica affetta: le più comuni sono le alfa- ( $\alpha$ -) e beta- ( $\beta$ -) talassemie, mentre le gamma- ( $\gamma$ -), delta- ( $\delta$ -) e altre talassemie sono molto meno frequenti.

## Epidemiologia

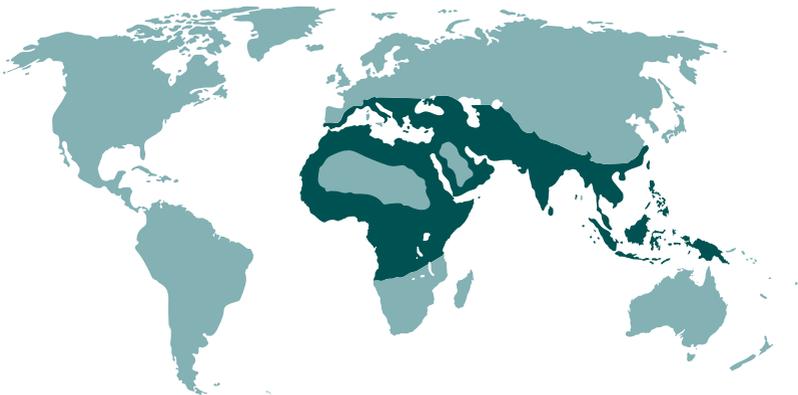
Le talassemie fanno parte delle malattie genetiche più frequenti a livello mondiale.<sup>2</sup> Sono diffuse in tutto il mondo e in quasi tutti i gruppi etnici, ma sono più comuni nell'area mediterranea e nelle regioni tropicali e subtropicali dell'Asia e dell'Africa.

La cosiddetta "cintura talassemica" comprende il Mediterraneo, la penisola arabica, l'Iraq, l'Iran, il subcontinente indiano, l'Asia sudorientale e la costa del Pacifico della Cina (figura 1.1).<sup>3</sup> Uomini e donne sono ugualmente affetti.

Non esistono dati precisi sull'incidenza e la prevalenza, ma si stima che circa l'1,5% della popolazione mondiale sia portatore di

una singola mutazione  $\beta$ -talassemica, vale a dire 80–90 milioni di individui, la maggior parte dei quali vive in Asia.<sup>4</sup> Ogni anno nascono circa 46 000 individui portatori di mutazioni talassemiche in entrambi i geni della  $\beta$ -globina, e circa la metà di questi individui svilupperà una malattia trasfusione-dipendente.<sup>5</sup> Si stima che il 20% della popolazione asiatica, soprattutto del Sud-est asiatico e della Cina, e il 5% circa della popolazione africana siano portatori dell' $\alpha$ -talassemia, e che circa 1 milione di persone in tutto il mondo siano affette da una qualsiasi forma di  $\alpha$ -talassemia. Gli ampi flussi migratori degli ultimi 100 anni hanno portato a una prevalenza globale delle talassemie, benché la  $\beta$ -talassemia non sia ancora particolarmente diffusa nella maggior parte dell'Africa subsahariana.<sup>6–9</sup>

Come l'anemia falciforme, la talassemia è più comune nelle regioni in cui la malaria è endemica. La frequenza dei geni talassemici è elevata e costante nelle popolazioni cronicamente esposte alla malaria. Si ritiene che i soggetti eterozigoti per la talassemia abbiano un vantaggio selettivo di sopravvivenza nelle regioni in cui la malaria è endemica, che si manifesta con infezioni più lievi e meno effetti sulla capacità riproduttiva.<sup>10,11</sup>



**Figura 1.1** Regioni geografiche in cui la talassemia è endemica. Adattato da Weatherall 1997.<sup>3</sup>



### Punti chiave – cosa sono le sindromi talassemiche?

- Le sindromi talassemiche sono un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie dell'Hb, che hanno in comune la presenza di difetti della biosintesi delle catene globiniche.
- La prevalenza delle talassemie è maggiore in Asia, ma i flussi migratori degli ultimi 100 anni hanno portato alla loro diffusione in tutto il mondo.
- Le  $\alpha$ - e  $\beta$ -talassemie sono le forme più comuni; le  $\gamma$ -,  $\delta$ - e altre forme di talassemia sono molto meno frequenti.
- La frequenza dei geni talassemici è elevata e costante nelle popolazioni cronicamente esposte alla malaria, e i soggetti eterozigoti per la talassemia presentano un vantaggio selettivo di sopravvivenza nelle regioni in cui la malaria è endemica.

### Riferimenti bibliografici

1. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925;37:29.
2. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018;391:155–67.
3. Weatherall DJ. The thalassaemias. *BMJ* 1997;314:1675–8.
4. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11.
5. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26(suppl 1):S3–S6.
6. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480–7.
7. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011692.
8. Sayani FA, Kwiatkowski JL. Increasing prevalence of thalassemia in America: implications for primary care. *Ann Med* 2015;47:592–604.
9. Weatherall DJ. The evolving spectrum of the epidemiology of thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:165–75.

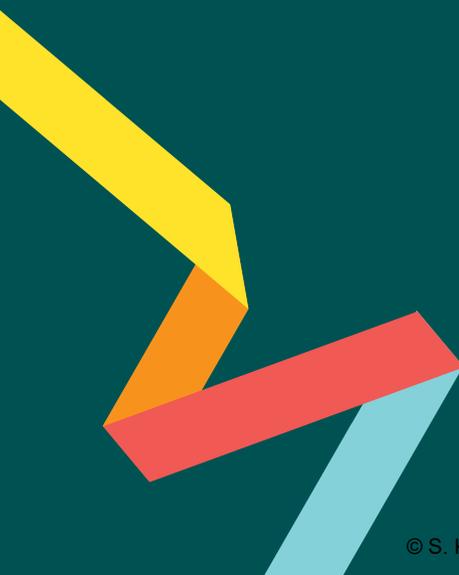
10. Williams TN, Wambua S, Uyoga S et al. Both heterozygous and homozygous alpha+ thalassemias protect against severe and fatal *Plasmodium falciparum* malaria on the coast of Kenya. *Blood* 2005;106:368–71.
11. Weatherall DJ. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *Br J Haematol* 2008;141:276–86.





Hematology

## 2 Basi molecolari e classificazione



HEALTHCARE

## Basi molecolari

La molecola Hb è un eterodimero composto da quattro globine (proteine globulari contenenti eme): due globine vengono sintetizzate in seguito all'espressione dei geni del cluster genico  $\alpha$ -globinico sul cromosoma 16 e due vengono sintetizzate in seguito all'espressione dei geni del cluster genico  $\beta$ -globinico sul cromosoma 11 (figura 2.1).<sup>1</sup>

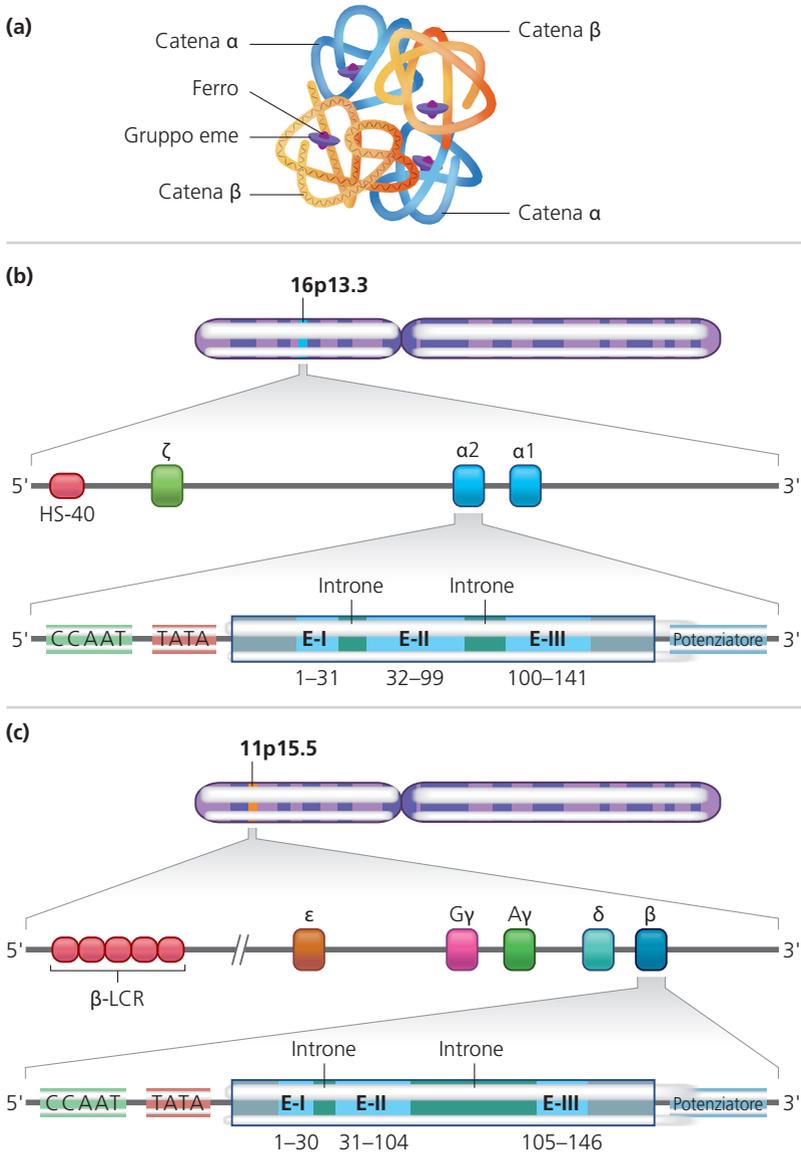
Il cluster  $\alpha$ -globinico include un gene funzionale zeta ( $\zeta$ ) e due geni  $\alpha$  ( $\alpha_2$  e  $\alpha_1$ ) (cfr. figura 2.1b). Gli esoni dei due geni  $\alpha$  sono identici, ma il secondo introne è differente. La quantità di mRNA prodotta a seguito dell'espressione di  $\alpha_2$  è 1,5–3 volte superiore rispetto a quella prodotta dall'espressione di  $\alpha_1$ . Il cluster  $\beta$ -globinico include un gene funzionale  $\epsilon$ , un gene  $^G\gamma$ , un gene  $^A\gamma$  (la posizione 136 è occupata in alcune catene  $\gamma$ -globiniche da glicina e in altre da alanina; queste vengono denominate, rispettivamente,  $^G\gamma$  e  $^A\gamma$ ), un gene  $\delta$  e un gene  $\beta$  (cfr. figura 2.1c).

L'espressione dei geni delle globine è regolata da meccanismi di controllo complessi, comprendenti l'interazione di sequenze di controllo situate a monte in ciascun cluster globinico con un promotore locale situato immediatamente a monte.

Tutte le molecole dell'Hb umana normale dell'adulto hanno una coppia di catene  $\alpha$ -globiniche. Le due catene  $\alpha$ -globiniche possono associarsi a due catene  $\beta$ -globiniche ( $\alpha_2\beta_2$ ) formando HbA

---

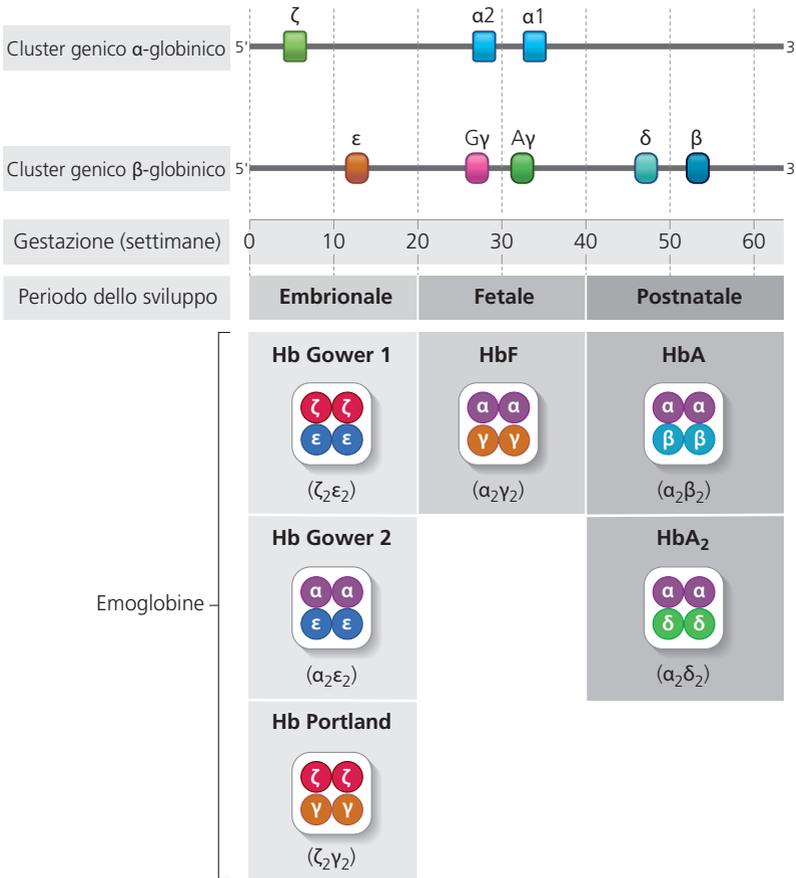
**Figura 2.1** (a) Tutte le molecole di Hb sono costituite da quattro catene globiniche: due  $\alpha$ -globine e altre due globine diverse a seconda del tipo di Hb. (b) Le due  $\alpha$ -globine vengono sintetizzate dal cluster genico  $\alpha$ -globinico, situato sul braccio corto del cromosoma 16 (16p13.3) e comprendente tre geni codificanti proteine ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\zeta$ ). I geni  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  sono altamente omologhi e si differenziano solo nella lunghezza del secondo introne (149 nucleotidi in  $\alpha_1$  e 142 nucleotidi in  $\alpha_2$ ). A monte del gene  $\zeta$ , HS-40 è il principale elemento regolatore del locus  $\alpha$ -globinico. (c) Le altre due globine vengono sintetizzate dal cluster genico  $\beta$ -globinico, situato sul braccio corto del cromosoma 11 (11p15.5) e comprendente cinque geni codificanti proteine ( $\epsilon$ ,  $^G\gamma$ ,  $^A\gamma$ ,  $\delta$  e  $\beta$ ). A monte del gene  $\epsilon$ , la regione di controllo del locus  $\beta$ -globinico ( $\beta$ -LCR) è il principale elemento regolatore del locus  $\beta$ -globinico.



(cfr. figura 2.1a), a due catene  $\delta$ -globiniche ( $\alpha_2\delta_2$ ) formando HbA<sub>2</sub>, o a due catene  $\gamma$ -globiniche ( $\alpha_2\gamma_2$ ) formando HbF. Negli adulti, il 97% circa dell'Hb è HbA, meno del 3,5% è HbA<sub>2</sub> e meno del 2% è HbF.<sup>1</sup>

### Aspetti legati allo sviluppo

Nei diversi stadi dello sviluppo vengono prodotte forme differenti di Hb (figura 2.2).<sup>2,3</sup> Durante le fasi di sviluppo embrionale, vengono sintetizzati tre tipi di Hb: Hb Gower 1 ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ), Hb Gower 2 ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ) e Hb Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ). L'HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) è predominante durante lo sviluppo fetale, quando avviene il passaggio dell'espressione dei geni globinici da  $\zeta$  ad  $\alpha$  e da  $\varepsilon$  a  $\gamma$ . La  $\gamma$ -globina viene prodotta in grandi quantità



**Figura 2.2** Diversi tipi di Hb sintetizzati durante lo sviluppo embrionale e fetale, fino alle forme postnatali di Hb. Adattato da Hofmann et al. 1995 e Nathan and Oski 1992.<sup>2,3</sup>

nelle fasi precoci dello sviluppo fetale, ma inizia a diminuire intorno alle 36 settimane di gestazione. Poco dopo la nascita, si ha il passaggio dall'espressione del gene  $\gamma$  all'espressione dei geni  $\beta$  e  $\delta$ , con conseguente formazione di HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) e HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ).<sup>4</sup>

Nei neonati a termine, la sintesi di  $\beta$ -globina e  $\gamma$ -globina è approssimativamente uguale, ma l'Hb è composta per l'80–90% da HbF e per il 10–20% da HbA. A 1 anno di età, la sintesi di  $\gamma$ -globina è inferiore all'1% della sintesi totale di globina non  $\alpha$ . Il passaggio dalla sintesi di Hb fetale alle forme postnatali ("adulte") di Hb è controllato dal fattore eritroide Kruppel-like (KLF1), un fattore di trascrizione che attiva l'espressione del gene della  $\beta$ -globina umana e del gene *BCL11A*. KLF1 è un importante repressore del gene della  $\gamma$ -globina.<sup>4</sup>

## Genotipi

In tutti i geni globinici sono state descritte circa 350 mutazioni talassemiche. Le sindromi talassemiche sono a trasmissione autosomica recessiva e colpiscono entrambi i sessi nella stessa misura. I genotipi delle sindromi talassemiche comuni e di alcune forme meno comuni sono riassunti nella tabella 2.1 e discussi in dettaglio più avanti.<sup>5</sup>

Le  $\alpha$ -talassemie sono in genere dovute alla delezione di uno o più dei quattro geni  $\alpha$  (due geni  $\alpha$  per ciascun cluster  $\alpha$ -globinico su ciascun cromosoma aploide).<sup>6</sup> In caso di delezione di uno dei due loci  $\alpha$  sul cromosoma 16, la talassemia viene indicata come  $\alpha-$ . In caso di delezione di entrambi i loci, si indica come  $--$ . Un paziente con due delezioni del locus  $\alpha$  ha il tratto  $\alpha$ -talassemico, indicato con  $\alpha-/\alpha-$  (*trans*) o  $\alpha\alpha/--$  (*cis*) in base alla posizione delle delezioni sui cromosomi.

Le  $\alpha$ -talassemie possono essere causate anche da altri meccanismi, come l'allungamento della catena  $\alpha$  dovuto a una mutazione del codone di stop (in questo caso si ha la sintesi di una variante di Hb denominata Hb Constant Spring [HbCS]), o mutazioni missenso o nonsense.

La malattia da HbH è dovuta a un'alterazione di tre dei quattro geni  $\alpha$ . Con un solo gene  $\alpha$  normale, la sintesi di catene  $\alpha$ -globiniche è fortemente ridotta e si formano tetrameri di  $\beta$ -globina, noti come HbH. Le anomalie genetiche possono essere delezionali ( $\alpha-/--$ ) o non delezionali (ad esempio,  $\alpha\alpha^{CS}/--$ ).

TABELLA 2.1

**Genotipi delle sindromi talassemiche comuni e meno comuni****Sindrome talassemica** **$\alpha$ -talassemia delezionale**

- $\alpha\alpha/\alpha-$
- $\alpha-/ \alpha-$  o  $\alpha\alpha/--$
- $\alpha-/--$
- $--/--$

 **$\alpha$ -talassemia non delezionale**

- ad es.  $\alpha\alpha^{CS}/--$

 **$\beta$ -talassemia**

- $\beta^0/\beta^0$
- $\beta^0/\beta^+$
- $\beta^+/\beta^+$
- Eterozigoti composti  
– HbE/ $\beta^0$  o HbE/ $\beta^+$
- $\beta/\beta^+$  o  $\beta/\beta^0$

 **$\delta\beta$ -talassemia**

- $(\delta\beta)^+$
- $(\delta\beta)^0$
- $(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$

 **$\delta$ -talassemia**

- $\delta^0$
- $\delta^+$

**Persistenza ereditaria di emoglobina fetale****Delezionale**

- $(\delta\beta)^0$  o  $(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$

**Non delezionale**

- Associata ai geni  $\beta$ -globinici  
–  $(\text{G}\gamma\beta^+)$  o  $(\Lambda\gamma\beta^+)$
- Non associata ai geni  $\beta$ -globinici

$\beta^0$ , espressione assente;  $\beta^+$ , espressione parziale; cs, Constant Spring; HbE, variante strutturale della  $\beta$  emoglobina.

Adattato da Sheth and Thein 2021.<sup>5</sup>

La delezione di tutti e quattro i geni ( $--/--$ ) porta all' $\alpha$ -talassemia maggiore con idrope fetale, poiché non si produce né HbF né HbA.

**$\beta$ -talassemie.** La distribuzione delle varie mutazioni  $\beta$ -talassemiche a livello mondiale è variabile, ed è possibile risalire all'origine delle

mutazioni in base all'etnia e al background genetico. Si distinguono due tipi principali di mutazioni  $\beta$ -talassemiche:<sup>7</sup>

- mutazioni che portano all'assenza totale della sintesi di  $\beta$ -globina ( $\beta^0$ -talassemia)
- mutazioni che portano a un deficit parziale della sintesi di  $\beta$ -globina ( $\beta^+$ -talassemia).

Sommariamente, si classificano le  $\beta$ -talassemie come  $\beta^0/\beta^0$  o non  $\beta^0/\beta^0$ .

Le manifestazioni cliniche delle  $\beta$ -talassemie variano in base alla quantità di  $\beta$ -globina sintetizzata, che modifica il rapporto tra  $\alpha$  e  $\beta$ -globine e quindi l'efficacia dell'eritropoiesi (cfr. capitolo 3) e la quantità di HbA prodotta.

L'elemento caratteristico delle forme comuni di  $\beta$ -talassemia è l'aumentata percentuale di HbA<sub>2</sub>, e spesso di HbF, rispetto all'Hb totale. Questa caratteristica si osserva anche negli eterozigoti, e facilita la diagnosi. Anche gli eterozigoti composti, portatori sia di mutazioni talassemiche che della mutazione dell'HbE (una variante strutturale della  $\beta$ -globina), hanno manifestazioni cliniche della  $\beta$ -talassemia.

Nel gene della  $\beta$ -globina sono state descritte anche mutazioni silenti, i cui portatori eterozigoti presentano un quadro ematologico completamente normale, senza aumento dell'HbA<sub>2</sub> o dell'HbF. Se ereditate insieme a un'altra mutazione  $\beta$ -talassemica, può derivarne una sindrome  $\beta$ -talassemica clinicamente grave. Raramente sono state descritte anche mutazioni  $\beta$ -talassemiche dominanti.<sup>8</sup>

Le  **$\delta\beta$ -talassemie** sono eterogenee. In alcuni casi, la sintesi di  $\delta$  o  $\beta$ -globina è assente; in altri, le catene non  $\alpha$  sono  $\delta\beta$ -globine di fusione, nelle quali il residuo N-terminale della catena  $\delta$  è unito al residuo C-terminale della catena  $\beta$ . Le varianti di fusione sono note come emoglobine Lepore. I livelli di HbF sono elevati negli individui con  $\delta\beta$ -talassemia, mentre i livelli di HbA<sub>2</sub> non lo sono.<sup>9</sup>

**La persistenza ereditaria di emoglobina fetale (HPFH)** è una malattia geneticamente eterogenea che comprende forme delezionali e non delezionali. È caratterizzata dalla persistenza di HbF nella vita adulta. Come nelle  $\delta\beta$ -talassemie, i livelli di HbF sono elevati, mentre i livelli di HbA<sub>2</sub> non lo sono.

## Correlazione genotipo-fenotipo

Nel complesso, esiste una certa correlazione (seppure non assoluta) tra gravità del genotipo e manifestazioni cliniche di ciascuna sindrome talassemica. Le correlazioni per l' $\alpha$ - e la  $\beta$ -talassemia sono riassunte nella tabella 2.2.

## Modificatori genetici della gravità

La trasmissione concomitante di mutazioni dell' $\alpha$ -globina può mitigare la gravità della  $\beta$ -talassemia e viceversa, in quanto rende il rapporto tra  $\alpha$ - e  $\beta$ -globina più equilibrato. Analogamente, la persistenza di HbF può migliorare l'eritropoiesi inefficace (IE) (cfr. capitolo 3) e ridurre l'anemia, mitigando la  $\beta$ -talassemia. Mutazioni concomitanti di altri geni, come quelli responsabili della sindrome di Gilbert o dell'emocromatosi ereditaria, possono peggiorare il quadro clinico esacerbando, rispettivamente, l'epatopatia e il sovraccarico di ferro.<sup>10</sup>

TABELLA 2.2

### Correlazione tra genotipo e manifestazione clinica dell' $\alpha$ - e $\beta$ -talassemia

Genotipo	Fenotipo	Manifestazione clinica
<b>Anomalie del gene <math>\alpha</math>-globinico</b>		
$\alpha\alpha/\alpha-$	Tratto $\alpha$ -talassemico/ portatore silente	Asintomatico
$\alpha-/ \alpha-$ ( <i>trans</i> ) o $\alpha\alpha/--$ ( <i>cis</i> )	Tratto $\alpha$ -talassemico	Anemia lieve
$\alpha-/--$ o $\alpha\alpha^{CS}/--$ $--/--$	Malattia da HbH o HbH CS $\alpha$ -talassemia maggiore	Anemia, emolisi Idrope fetale
<b>Anomalie del gene <math>\beta</math>-globinico</b>		
$\beta\beta^0$ o $\beta/\beta^+$	Tratto $\beta$ -talassemico ( $\beta$ -talassemia minore)	Asintomatico
$\beta^+/\beta^+$ o $\beta^0/\beta^+$ HbE/ $\beta^0$ o HbE/ $\beta^+$	$\beta$ -talassemia intermedia	Anemia lieve/ moderata
$\beta^0/\beta^0$ o $\beta^0/\beta^+$	$\beta$ -talassemia maggiore	Anemia grave



### Punti chiave – basi molecolari e classificazione

- Il cluster genico  $\alpha$ -globinico è situato sul cromosoma 16 e include un gene  $\zeta$  funzionale e due geni  $\alpha$  ( $\alpha_2$  e  $\alpha_1$ ).
- Il cluster genico  $\beta$ -globinico è situato sul cromosoma 11 e include un gene  $\epsilon$  funzionale, un gene  $\zeta\gamma$ , un gene  $\gamma$ , un gene  $\delta$  e un gene  $\beta$ .
- L'Hb umana normale dell'adulto è un eterodimero costituito da due catene  $\alpha$ -globiniche e due altre catene globiniche prodotte a seguito dell'espressione dei geni nel cluster  $\beta$ -globinico.
- La forma predominante di Hb negli adulti è l'HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), che costituisce fino al 97% dell'Hb.
- Le sindromi talassemiche sono a trasmissione autosomica recessiva.
- Le  $\alpha$ -talassemie sono in genere dovute alla delezione di uno o più dei quattro geni  $\alpha$  (due geni  $\alpha$  per ciascun cromosoma aploide).
- Le mutazioni  $\beta$ -talassemiche portano a una sintesi ridotta di  $\beta$ -globina ( $\beta^+$ -talassemia) o all'assenza della sintesi di  $\beta$ -globina ( $\beta^0$ -talassemia).
- Le manifestazioni cliniche variano in base al numero e al tipo delle mutazioni presenti.

### Riferimenti bibliografici

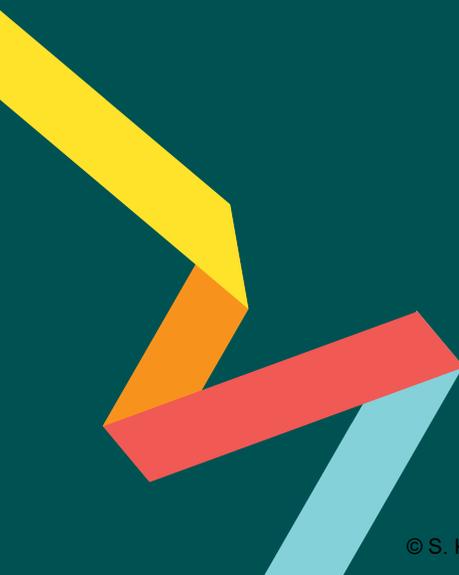
1. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. The biology of the thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB, eds. *The Thalassaemia Syndromes*. Blackwell Science, 2001:65–284.
2. Hofmann O, Mould R, Brittain T. Allosteric modulation of oxygen binding to the three human embryonic haemoglobins. *Biochem J* 1995;306(pt 2):367–70.
3. Nathan DG, Oski FA. *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th edn. Elsevier, 1992:786.
4. Sankaran VG, Orkin SH. The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011643.
5. Sheth S, Thein S. Thalassaemia: a disorder of globin synthesis. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ et al., eds. *Williams Hematology*, 10th edn. McGraw-Hill, 2021.

6. Piel FB, Weatherall DJ. The alpha-thalassemias. *N Engl J Med* 2014;371:1908–16.
7. Thein SL. The molecular basis of  $\beta$ -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011700.
8. Thein SL. Dominant beta thalassaemia: molecular basis and pathophysiology. *Br J Haematol* 1992;80:273–7.
9. Thein SL, Wood WG. The molecular basis of  $\beta$  thalassemia,  $\delta\beta$  thalassemia, and hereditary persistence of fetal hemoglobin. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009:323–56.
10. Rund D, Fucharoen S. Genetic modifiers in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med* 2008;8:600–8.



Hematology

# 3 Fisiopatologia e manifestazioni della malattia



HEALTHCARE

## Eritropoiesi normale

L'eritropoiesi comprende due fasi principali: la fase proliferativa e la fase di differenziazione e maturazione (figura 3.1). Nella fase proliferativa, le cellule staminali emopoietiche, per effetto soprattutto dell'eritropoietina, generano unità formanti grandi e piccole colonie, cioè cellule progenitrici commissionate soltanto verso la linea eritroide, dando infine origine a un gran numero di proeritroblasti.

I proeritroblasti attraversano vari stadi di differenziazione e maturazione, comprendenti la sintesi di Hb, una progressiva riduzione delle dimensioni della cellula e finalmente l'estrusione del nucleo, e si trasformano in reticolociti. La successiva maturazione dei reticolociti porta alla formazione dei globuli rossi (RBC), che vengono rilasciati nella circolazione. L'eritropoiesi è regolata da ligandi appartenenti alla famiglia del fattore di crescita trasformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), in particolare dal fattore di differenziazione della crescita 11 (GDF11).

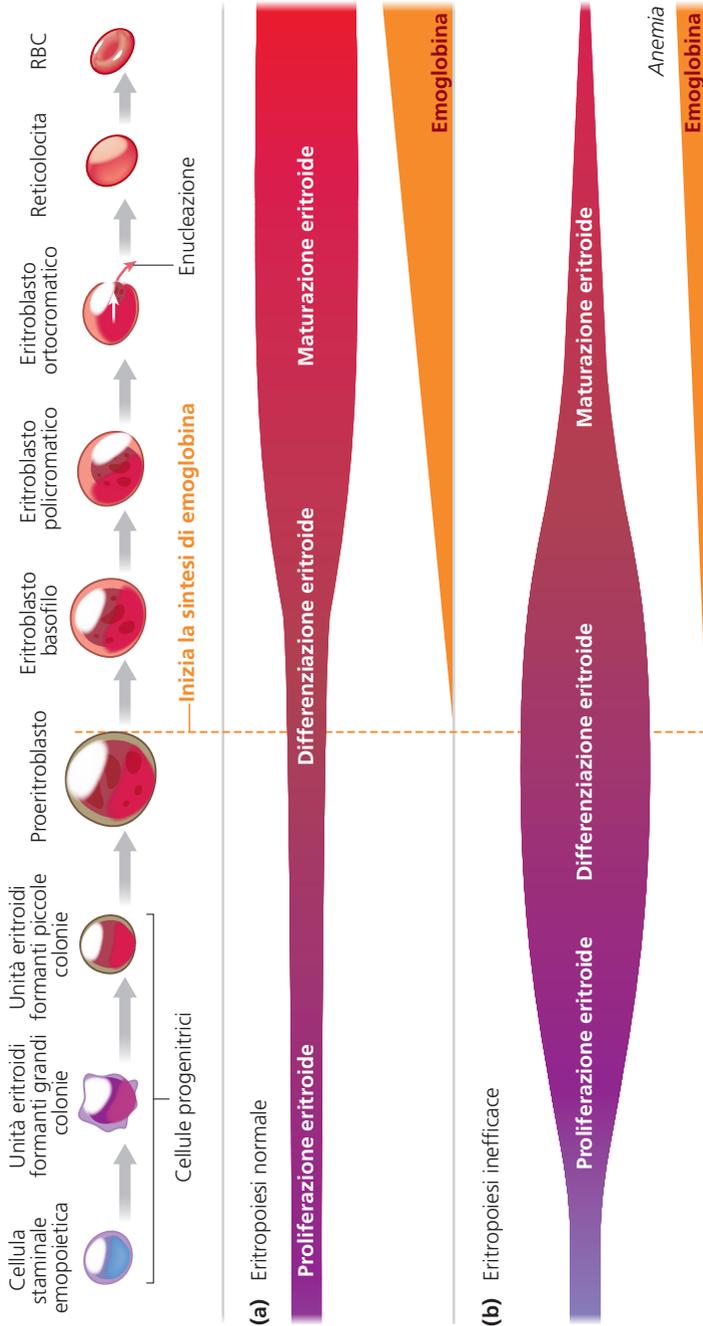
## Fisiopatologia

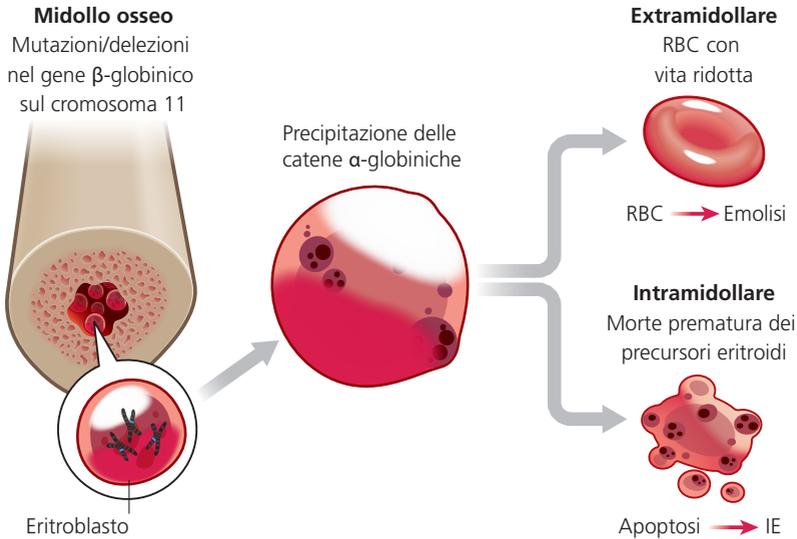
La base fisiopatologica delle talassemie è lo squilibrio tra la sintesi di  $\alpha$ - e  $\beta$ -globina.<sup>1-4</sup> Nell' $\alpha$ -talassemia si osserva un eccesso di  $\beta$ -globina, mentre nelle  $\beta$ -talassemia si ha un eccesso di  $\alpha$ -globina. Le differenze tra le due malattie sono dovute soprattutto agli effetti differenti dei tetrameri di  $\alpha$ -globina e  $\beta$ -globina.

L'**eritropoiesi inefficace (IE)** è il segno distintivo della  $\beta$ -talassemia.<sup>5,6</sup> I tetrameri di  $\alpha$ -globina che si formano nella  $\beta$ -talassemia precipitano immediatamente nei precursori eritroidi in via di sviluppo nel midollo osseo, portando alla formazione di emicromi con ferro, con conseguente danno ossidativo a carico delle cellule precursori e apoptosi prematura (figura 3.2).<sup>7</sup> Di conseguenza, vengono rilasciati meno RBC, e quelli rilasciati presentano anomalie significative e una durata di vita ridotta nella circolazione.

---

**Figura 3.1** (a) Eritropoiesi normale e (b) eritropoiesi inefficace.





**Figura 3.2** Fisiopatologia della  $\beta$ -talassemia.

In presenza di eritropoiesi inefficace, l'anemia che ne deriva porta a un aumento del rilascio di eritropoietina dai reni. L'eritropoietina stimola la fase proliferativa ma, non potendo sintetizzare l'Hb, i precursori non maturano normalmente, con conseguente arresto dello sviluppo allo stadio di proeritroblasto e successiva apoptosi (cfr. figura 3.1b). Si osserva quindi un'iperplasia della linea eritroide nel midollo osseo, con arresto maturativo e accumulo di ligandi TGF- $\beta$ .

L'IE porta non solo all'espansione del midollo osseo, ma anche all'emopoiesi extramidollare, con proliferazione di precursori eritroidi nel fegato e nella milza. Ne consegue sia un ingrossamento di questi organi che la formazione di noduli di tessuto eritropoietico che sporgono dai corpi vertebrali.

L'IE porta anche a una disregolazione del metabolismo del ferro.<sup>8,9</sup> A sua volta, l'aumentata produzione dell'ormone eritroferone sopprime la sintesi di epcidina. Bassi livelli di epcidina portano a un aumento dell'assorbimento gastrointestinale del ferro e del ferro circolante, che si deposita negli organi causando tossicità e disfunzione.

Al contrario, nell' $\alpha$ -talassemia (tranne che nell' $\alpha$ -talassemia maggiore, nella quale tutti e quattro i geni  $\alpha$ -globinici sono deleti), i tetrameri di  $\beta$ -globina formano HbH. L'HbH è solubile e non precipita nelle cellule precursori, e quindi è presente nei RBC che maturano e vengono rilasciati nella circolazione. Nella malattia da HbH delezionale, nella quale tre geni  $\alpha$ -globinici sono deleti, l'IE non è una caratteristica rilevante. Tuttavia, nella malattia da HbH non delezionale, come l'HbH Constant Spring, nella quale due geni  $\alpha$ -globinici sono deleti e uno presenta la mutazione Constant Spring, si ha la sintesi di  $\alpha$ -globina instabile, che precipita nelle cellule precursori e induce apoptosi, causando una IE più rilevante.<sup>10,11</sup>

### Salute fetale e screening neonatale

**Salute fetale.** Se tutti e quattro i geni  $\alpha$ -globinici sono affetti, il feto in via di sviluppo va incontro a un'anemia sempre più marcata, perché non è in grado di sintetizzare HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Questa condizione porta all'idrope fetale, caratterizzata da insufficienza cardiaca, anasarca ed epatosplenomegalia, con conseguente morte fetale se non vengono effettuate trasfusioni di sangue intrauterine. In tutte le altre  $\alpha$ - e  $\beta$ -talassemie si hanno gravidanze relativamente poco complicate e nati vivi, con vari gradi di anemia alla nascita.

**Screening neonatale.** Quando disponibile, lo screening neonatale consente di identificare alcune sindromi talassemiche.<sup>11</sup> I neonati sani presentano in genere alla nascita un 80–90% di HbF e un 10–20% di HbA. Il riscontro dell'emoglobina Barts (Hb Barts), un tetramero di  $\gamma$ -globina ( $\gamma_4$ ) che può essere presente in percentuali variabili, suggerisce la presenza di  $\alpha$ -talassemia. I livelli di Hb Barts aumentano con la diminuzione del numero di geni funzionali. Nei bambini con  $\beta^0/\beta^0$ -talassemia si osserva un'assenza completa di HbA, mentre in quelli con  $\beta^+$ -talassemia si ha una riduzione dell'HbA.<sup>12</sup>

### Manifestazioni cliniche postnatali

**Livelli di gravità della malattia.** Dopo la nascita, le manifestazioni cliniche variano in base alla gravità della malattia, cioè al grado di squilibrio della sintesi delle catene globiniche. A un'estremità

dell'ampio spettro della malattia vi sono gli individui con tratto talassemico, che sono generalmente asintomatici e presentano una lieve anemia microcitica senza le conseguenze dell'IE. La loro aspettativa di vita è normale. All'altra estremità dello spettro vi sono gli individui con anemia grave che necessitano di trasfusioni di sangue regolari fin dall'infanzia (o prima della nascita nel caso dell' $\alpha$ -talassemia maggiore) per poter sopravvivere. Tra questi due estremi si osserva una malattia di gravità intermedia, che può richiedere trasfusioni occasionali in caso di anemia grave.<sup>13</sup> La malattia da HbH, ad esempio, si presenta in vari modi e ha un fenotipo intermedio, ma è raramente trasfusione-dipendente. Sommarariamente, i pazienti possono essere classificati come affetti da talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT; nota anche come talassemia intermedia) o talassemia trasfusione-dipendente (TDT; nota anche come talassemia maggiore) (tabella 3.1).

**Caratteristiche cliniche.** Se non adeguatamente trattata, l'IE induce iperplasia del midollo osseo ed emopoiesi extramidollare, che

TABELLA 3.1

**Livelli di gravità della malattia**

<b>Lieve</b>	<b>Non trasfusione-dipendente</b>	<b>Trasfusione-dipendente</b>
<b>Anemia da molto lieve a limite inferiore della norma</b>	<b>Anemia moderata</b>	<b>Anemia grave</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratto <math>\alpha</math>-talassemico/ portatore silente</li> <li>• Tratto <math>\beta</math>-talassemico/<math>\beta</math>-talassemia minore</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\alpha</math>-talassemia intermedia/HbH</li> <li>• <math>\beta</math>-talassemia intermedia</li> <li>• <math>\beta</math>-talassemia dominante</li> <li>• HbH Constant Spring</li> <li>• HbE <math>\beta</math>-talassemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\alpha</math>-talassemia maggiore/Hb Barts</li> <li>• <math>\beta</math>-talassemia maggiore</li> <li>• Grave HbE <math>\beta</math>-talassemia</li> <li>• Grave HbH Constant Spring</li> </ul>

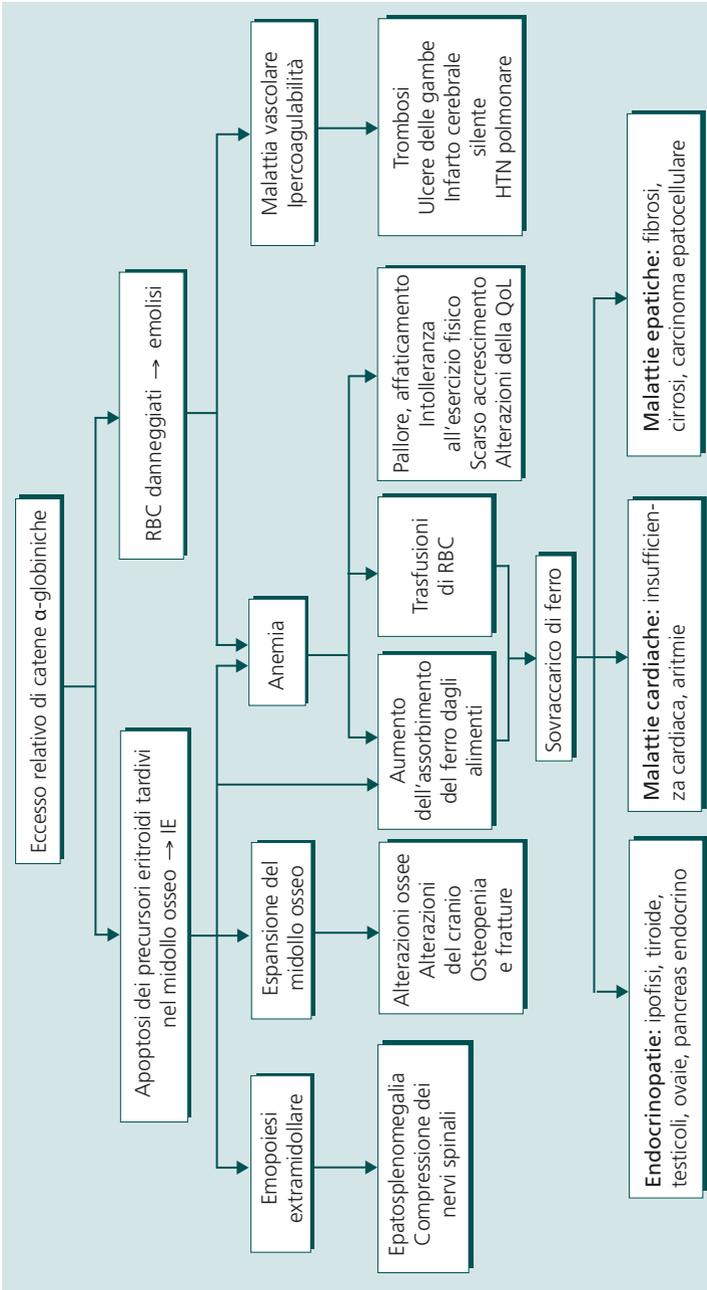
sono responsabili di molte manifestazioni cliniche della talassemia (figura 3.3). L'espansione del midollo osseo e l'assottigliamento della corticale portano a deformità ossee e fratture patologiche.<sup>14</sup> Le deformità ossee a carico del cranio comprendono la protuberanza delle ossa frontali e parietali dovuta all'allargamento dello spazio diploico, limitato dalle suture craniche. Inoltre, si può osservare una prominenza mascellare a causa della mancata formazione dei seni, che vengono sostituiti da midollo eritroide attivo.<sup>15</sup> L'emopoiesi extramidollare, con ingrossamento del fegato e della milza, è una caratteristica rilevante nelle prime fasi della malattia, con formazione di noduli para o prespinali di tessuto eritropoietico, che possono portare a complicanze neurologiche come la sciatica o la compressione delle radici nervose e dolore.<sup>16</sup>

L'aumentato assorbimento del ferro porta a un sovraccarico di ferro che viene peggiorato dalle trasfusioni di sangue, sia intermittenti che regolari. La quantità di ferro somministrata con le trasfusioni supera largamente l'apporto conseguente all'aumentato assorbimento intestinale. Le complicanze del sovraccarico di ferro comprendono fibrosi epatica che progredisce verso la cirrosi con rischio di carcinoma epatocellulare, endocrinopatie multiple e malattie cardiache, tra cui disfunzione contrattile ed elettrica.<sup>17</sup> L'insufficienza cardiaca indotta dal sovraccarico di ferro rimane la principale causa di morte dei pazienti con TDT. Il sovraccarico di ferro contribuisce anche a un'aumentata suscettibilità alle infezioni, che viene potenziata nei soggetti splenectomizzati.<sup>18</sup>

Inoltre, la talassemia porta a una vasculopatia con fisiopatologia complessa, comprendente lesioni a carico dell'endotelio vascolare e stato di ipercoagulabilità dovuto ai RBC anomali e alla trombocitosi conseguente alla splenectomia.<sup>19</sup> Possono derivarne complicanze quali ipertensione polmonare,<sup>20</sup> infarti cerebrali silenti e tromboembolismo venoso.

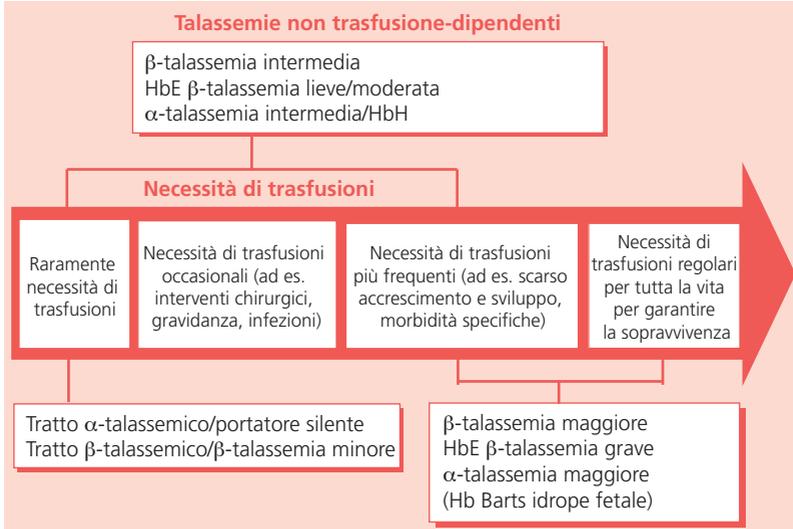
### Storia naturale

Come discusso in precedenza, in assenza di trasfusioni a sostegno del feto, l' $\alpha$ -talassemia maggiore porta a idrope fetale e quindi alla morte intrauterina. Le trasfusioni devono proseguire a tempo indeterminato nel periodo postnatale.



**Figura 3.3** Cascata patologica che porta alle manifestazioni della  $\beta$ -talassemia. L'eritropoiesi inefficace (IE) è in genere più grave nella  $\beta$ -talassemia che nell' $\alpha$ -talassemia, per cui è qui riportata la fisiopatologia della  $\beta$ -talassemia. HTN, ipertensione; QoL, qualità di vita.

In assenza di trasfusioni, i soggetti con  $\beta^0/\beta^0$ -talassemia muoiono nei primi 2 anni di vita a causa dell'insufficienza cardiaca dovuta alla grave anemia. Con trasfusioni regolari, la crescita e lo sviluppo possono essere pressoché normali, a condizione che si somministrino chelanti del ferro e che non si presentino complicanze endocrine come ritardo della crescita e pubertà ritardata.<sup>21</sup> I soggetti con forme più lievi di talassemia (NTDT) possono tollerare l'anemia moderata, ma richiedere trasfusioni regolari in caso di problemi della crescita o dello sviluppo o di deformità ossee dovute all'iperplasia eritroide.<sup>22</sup> Lo spettro della malattia non è statico e, in presenza di complicanze, i soggetti con NTDT possono diventare trasfusione-dipendenti (figura 3.4).<sup>23,24</sup> Pertanto, è importante un attento monitoraggio di queste persone, per poter iniziare trasfusioni regolari in caso di necessità.



**Figura 3.4** Progressione dello spettro di malattia della talassemia, con diversi livelli di necessità di trasfusioni. Da Musallam et al. 2013, riprodotto con licenza CC BY 4.0.<sup>23</sup>



### Punti chiave – fisiopatologia e manifestazioni della malattia

- La base fisiopatologica delle sindromi talassemiche è lo squilibrio della sintesi di  $\alpha$ - e  $\beta$ -globina.
- Il segno distintivo della  $\beta$ -talassemia è l'IE, che porta ad anemia, espansione del midollo osseo, emopoiesi extramidollare e disregolazione del metabolismo del ferro.
- Nell'  $\alpha$ -talassemia, l'IE non è una caratteristica rilevante nei soggetti con delezione di tre geni  $\alpha$ -globinici (HbH delezionale), mentre è più rilevante negli individui con malattia da HbH non delezionale.
- I soggetti talassemici possono essere sommariamente classificati in soggetti con NTDT e soggetti con TDT.
- Esistono vari livelli di gravità della malattia, che vanno dall'anemia microcitica lieve asintomatica all'anemia grave che richiede trasfusioni di sangue regolari per tutta la vita.
- Le manifestazioni cliniche comprendono deformità delle ossa craniche, epatomegalia e splenomegalia, complicanze neurologiche ed epatiche, endocrinopatie multiple, vasculopatia, malattie cardiache e rischio aumentato di infezioni.
- Con la progressione delle complicanze, i soggetti con NTDT possono richiedere trasfusioni regolari e diventare trasfusione-dipendenti.

### Riferimenti bibliografici

1. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009.
2. Weatherall DJ, Clegg JB, Na-Nakorn S, Wasi P. The pattern of disordered haemoglobin synthesis in homozygous and heterozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 1969;16:251–67.

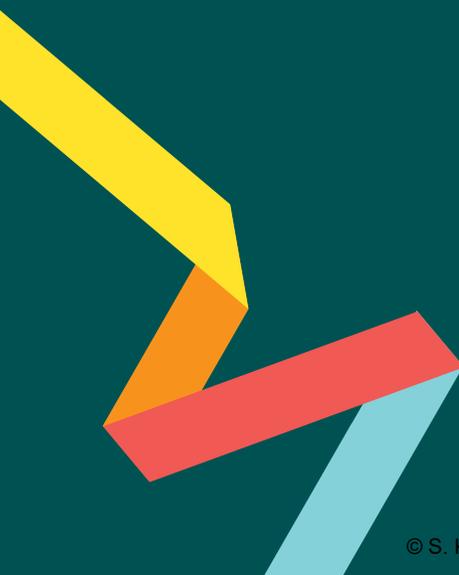
3. Nathan DG, Gunn RB. Thalassemia: the consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med* 1966;41:815–30.
4. Sheth S, Thein S. Thalassemia: a disorder of globin synthesis. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ et al., eds. *Williams Hematology*, 10th edn. McGraw-Hill, 2021.
5. Rivella S. Ineffective erythropoiesis and thalassemias. *Curr Opin Hematol* 2009;16:187–94.
6. Fessas P, Loukopoulos D, Kaltsoya A. Peptide analysis of the inclusions of erythroid cells in  $\beta$ -thalassemia. *Biochim Biophys Acta* 1966;124:430–2.
7. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the  $\beta$ -thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011726.
8. Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet* 1979;2:819–21.
9. Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol* 2015;22:199–205.
10. Kattamis C, Tzotzos S, Kanavakis E et al. Correlation of clinical phenotype to genotype in haemoglobin H disease. *Lancet* 1988;1:442–4.
11. Styles L, Foote DH, Kleman KM et al. Hemoglobin H-Constant Spring disease: an under-recognized, severe form of alpha thalassemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1997;4:69–74.
12. Mensah C, Sheth S. Optimal strategies for carrier screening and prenatal diagnosis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021:607–13.
13. Olivieri NF, Weatherall DJ. Clinical aspects of  $\beta$  thalassemia and related disorders. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009:357–416.
14. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB et al.; Thalassemia Clinical Research Network. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res* 2009;24:543–57.
15. Adamopoulos SG, Petrocheilou GM. Skeletal radiological findings in thalassemia major. *J Res Pract Musculoskelet Syst* 2020;4:76–85.
16. Subahi EA, Ata F, Choudry H et al. Extramedullary haematopoiesis in patients with transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia (TDT): a systematic review. *Ann Med* 2022;54:764–74.
17. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ et al. Complications of  $\beta$ -thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104:34–39.
18. Saliba AN, Atoui A, Labban M et al. Thalassemia in the emergency department: special considerations for a rare disease. *Ann Hematol* 2020;99:1967–77.

19. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000;111:467–73.
20. Morris CR, Kuypers FA, Kato GJ et al. Hemolysis-associated pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:481–5.
21. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331:574–8.
22. Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion* 2007;47:792–800.
23. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98:833–44.
24. Mussalam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Haematologica* 2021;106:2489–92.



Hematology

## 4 Complicanze cliniche e relativo trattamento



HEALTHCARE

## Principi generali

A causa dell'eterogeneità delle manifestazioni cliniche (cfr. figura 3.3), il trattamento della talassemia può essere complesso e richiedere conoscenze che vanno oltre quelle degli specialisti in ematologia pediatrica e dell'adulto, rendendo necessario un approccio multidisciplinare presso i centri di cura. Le decisioni terapeutiche si basano soprattutto sull'opinione degli esperti, dal momento che dagli studi clinici randomizzati sono disponibili solo dati limitati a supporto dei vari aspetti della terapia. Oltre alle opzioni terapeutiche convenzionali discusse più avanti, tutti i pazienti devono ricevere vitamine e altri integratori adeguati a sostegno dell'emopoiesi, ed eventualmente un supporto psicosociale.

Inoltre, occorre organizzare ed effettuare sistematicamente il passaggio dagli specialisti e dai centri di cura pediatrici a quelli dell'adulto. Negli ultimi decenni, la sopravvivenza dei soggetti talassemici è migliorata notevolmente. Pertanto, nei pazienti adulti o addirittura anziani, va ora considerato anche il rischio di malattie comuni che colpiscono la popolazione generale, come i tumori e le malattie cardiovascolari.<sup>1-3</sup>

## Eritropoiesi inefficace e anemia cronica

L'anemia cronica nei pazienti talassemici è un marcatore dell'IE, che può portare a una serie di complicanze secondarie all'emolisi e all'ipercoagulabilità, al sovraccarico primario di ferro (cfr. pagine 42–44) o alla stessa anemia e ipossia tissutale. L'anemia è stata associata a ritardo della crescita e dello sviluppo, affaticamento e intolleranza all'esercizio fisico, disturbi mentali e insufficienza cronica d'organo negli adolescenti e nei giovani adulti.<sup>4-6</sup> Sono caratteristiche dei pazienti con grave IE e anemia anche l'espansione del midollo osseo, che porta ad alterazioni, dolore e deformità a carico delle ossa, e l'emopoiesi extramidollare, che causa epatosplenomegalia o pseudotumori.<sup>4,6</sup>

La componente emolitica dell'anemia cronica può portare a crisi acute nei pazienti con  $\alpha$ -talassemia e a ipercoagulabilità e trombosi venosa e arteriosa secondaria, ipertensione polmonare ed eventi cerebrovascolari, tra cui infarti silenti, in particolare negli adulti splenectomizzati e anziani.<sup>7-9</sup>

**Splenectomia.** Pur essendo utilizzata nel trattamento della talassemia per innalzare i livelli di Hb, la splenectomia è associata a percentuali più elevate di patologie vascolari e infezioni, e dovrebbe ora essere limitata ai casi di ipersplenismo o splenomegalia sintomatica.<sup>1,2,8,9</sup>

### Trasfusioni

*Nei pazienti con NTD*, la gravità dell'anemia (ogni 1 g/dL di riduzione dei livelli di Hb) è correlata al rischio di morbidità e mortalità, in particolare se i livelli di Hb sono inferiori a 10 g/dL.<sup>10,11</sup> Fino a poco tempo fa, le trasfusioni erano l'unica possibilità di trattamento dell'anemia nella NTD. Vengono utilizzate occasionalmente in caso di stress/sanguinamento acuto, o più

TABELLA 4.1

#### Cause comuni di trasfusioni nella NTD<sup>2</sup>

##### Occasionali

- Gravidanza
- Chirurgia
- Infezioni

##### Frequenti

- Riduzione dei livelli di Hb con marcato ingrossamento della milza
- Mancato accrescimento
- Scarso rendimento scolastico
- Ridotta tolleranza all'esercizio fisico
- Mancato sviluppo dei caratteri sessuali secondari parallelamente all'età ossea
- Segni di alterazioni ossee
- Frequenti crisi emolitiche (malattia da HbH)
- Scarsa qualità di vita
- Prevenzione o trattamento di:
  - Malattia trombotica o cerebrovascolare
  - Ipertensione polmonare con o senza insufficienza cardiaca secondaria
  - Pseudotumori emopoietici extramidollari

frequentemente, ma per periodi di tempo predefiniti, per favorire la crescita e lo sviluppo nell'infanzia o trattare determinate complicanze nell'adulto (tabella 4.1).<sup>2,9,12</sup>

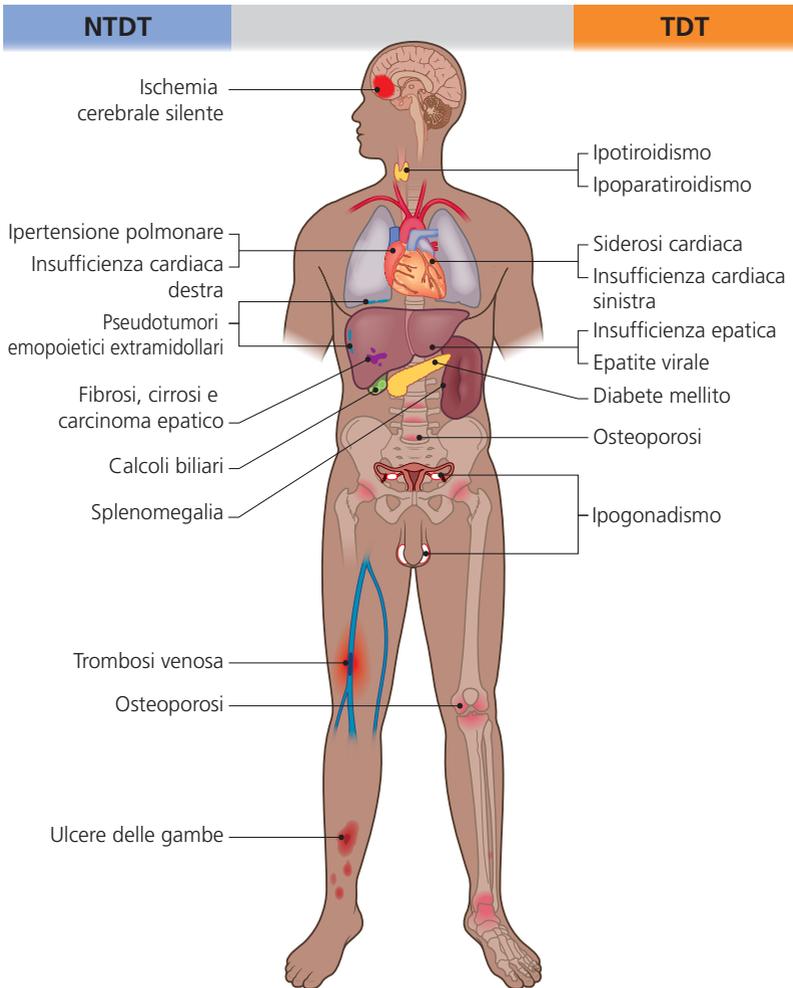
Nei pazienti naive alle trasfusioni, anziani, splenectomizzati e durante la gravidanza va tenuto in considerazione il rischio di alloimmunizzazione. Dati recenti mostrano che i pazienti con NTDT che ricevono trasfusioni frequenti hanno una sopravvivenza migliore rispetto a quelli che non le ricevono.<sup>13</sup> Tuttavia, una terapia trasfusionale regolare per tutta la vita non è raccomandata in questi pazienti, a causa del rischio di sovraccarico secondario di ferro. Per questi pazienti si possono prendere in considerazione le nuove terapie volte a migliorare l'anemia nella NTDT (cfr. capitolo 5).<sup>6,14</sup>

**Nei pazienti con TDT.** La maggior parte delle morbidity osservate nei pazienti con NTDT si verifica meno frequentemente nei pazienti con TDT, poiché le trasfusioni portano a un miglioramento dell'anemia e dell'IE (figura 4.1).<sup>12</sup> I soggetti con TDT ricevono per tutta la vita trasfusioni regolari per raggiungere livelli pretrasfusionali target di Hb di 9–10,5 g/dL (11–12 g/dL nei pazienti cardiopatici), dopo adeguati test di compatibilità, preparazione e conservazione dei preparati eritrocitari.<sup>1</sup> Le trasfusioni comportano effetti collaterali specifici quali infezioni secondarie, alloimmunizzazione e soprattutto sovraccarico secondario di ferro. Esiste una correlazione tra la quantità di sangue trasfuso nei pazienti con TDT e l'utilizzo delle risorse sanitarie.<sup>15</sup>

**Luspatercept**, un nuovo agente stimolante la maturazione eritroide, è ora approvato per il trattamento dell'anemia negli adulti con TDT (USA/UE) e NTDT (UE). Per maggiori informazioni, cfr. capitolo 5.

**Idrossiurea.** I dati provenienti da studi clinici su scala ridotta hanno mostrato un miglioramento dell'anemia e della necessità di trasfusioni nei pazienti  $\beta$ -talassemici dopo il trattamento con idrossiurea, ma la magnitudine del beneficio è stata spesso modesta e non duratura, o limitata ai pazienti con polimorfismi specifici.<sup>16</sup>

**Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT)** è associato a percentuali elevate di sopravvivenza senza malattia nei bambini (di età inferiore ai 12 anni) con TDT e donatore consanguineo compatibile. Possono essere eleggibili all'HSCT anche pazienti in età più avanzata,



**Figura 4.1** Confronto delle complicanze cliniche nei pazienti con NTD e TDT. Da Musallam et al. 2013, riprodotto su licenza CC BY 4.0.<sup>12</sup>

in particolare quelli con sovraccarico di ferro, se presentano un profilo di rischio favorevole. I centri specializzati offrono sempre più frequentemente anche terapie a base di sangue di donatore non consanguineo, sangue del cordone ombelicale o trapianto aploidotico.<sup>17</sup>

## Sovraccarico di ferro

Da alcuni decenni, il sovraccarico di ferro è al centro dell'attenzione sia nei pazienti con NTDI che in quelli con TDT, a causa dei suoi effetti nocivi sul profilo di morbilità durante l'intero decorso della malattia. Il marcatore del ferro più comunemente utilizzato è la ferritina sierica, e le misurazioni seriali consentono di determinare accuratamente lo stato di sovraccarico di ferro in assenza di infiammazione. Una misurazione indiretta dei livelli epatici e cardiaci di ferro può essere effettuata anche con tecniche MRI (R2 e T2\*) convalidate con misurazioni biotiche, per determinare la concentrazione di ferro epatica (LIC) e miocardica.<sup>18-20</sup>

**Chelanti del ferro nella NTDI.** Anche in assenza di terapia trasfusionale, l'IE nei pazienti con NTDI porta a un sovraccarico di ferro cumulativo (primario), caratterizzato da una ridotta espressione di epcidina e da un aumento dell'assorbimento intestinale del ferro e del suo rilascio dal sistema reticoloendoteliale.<sup>21</sup> Il ferro viene immagazzinato prevalentemente nel fegato e nel cuore, e i livelli sierici di ferritina sono in genere più bassi nei pazienti con NTDI rispetto a quelli con TDT con la stessa LIC. LIC cronicamente superiori a 5 mg/g e livelli sierici di ferritina superiori a 800 ng/mL sono associati a un aumento delle malattie epatiche e dei tumori maligni epatici, delle malattie endocrine ed ossee e delle manifestazioni vascolari nei pazienti con NTDI.<sup>2,6,22,23</sup>

Nei pazienti con NTDI, si raccomanda il monitoraggio del sovraccarico di ferro tramite misurazioni della ferritina sierica ogni 3 mesi o MRI epatica ogni 1-2 anni a partire dai 10 anni di età (o dai 15 anni nei pazienti con malattia da HbH). La terapia chelante del ferro va iniziata in presenza di livelli sierici di ferritina pari o superiori a 800 ng/mL o LIC pari o superiore a 5 mg/g, per raggiungere livelli target rispettivamente pari o inferiori a 300 ng/mL e inferiori a 3 mg/g.<sup>2</sup> Deferasirox (disponibile sotto forma di compresse dispersibili e compresse rivestite con film) è l'unico chelante del ferro approvato specificamente per il sovraccarico di ferro nella NTDI.<sup>24</sup> Nei pazienti con NTDI che ricevono chelanti del ferro, la mortalità associata alle malattie epatiche è inferiore rispetto a quelli che non li ricevono.<sup>13</sup>

**Chelanti del ferro nella TDT.** Nei pazienti con TDT, le manifestazioni cliniche del sovraccarico (secondario) di ferro sono dovute al ferro

non legato alla transferrina, che può danneggiare organi vitali come il cuore, il fegato e le ghiandole endocrine. Livelli sierici di ferritina superiori a 1000 ng/mL, valori LIC compresi tra più di 3 mg/g e 7 mg/g e valori cardiaci T2\* inferiori a 20 ms sono in genere considerati clinicamente significativi. Livelli sierici di ferritina superiori a 2500 ng/mL, valori LIC superiori a 15 mg/g e valori cardiaci T2\* inferiori a 10 ms sono associati a un aumento del rischio di patologie cardiache e mortalità precoce.<sup>1,6</sup>

Benché la mortalità sia in declino nelle regioni che offrono un trattamento adeguato con i nuovi chelanti del ferro e la quantificazione organo-specifica del ferro tramite MRI, si osservano ancora livelli di ferro elevati e morbilità e mortalità a lungo termine a causa del sovraccarico epatico di ferro.<sup>25</sup>

Nella TDT, si raccomanda la terapia chelante dopo la somministrazione di dieci concentrati eritrocitari o quando la ferritina sierica è pari o superiore a 1000 ng/mL. I pazienti devono essere prontamente e regolarmente monitorati per il sovraccarico di ferro utilizzando i marcatori disponibili (ferritina sierica, MRI epatica e cardiaca) a intervalli commisurati all'aumento dei livelli di ferro.<sup>1,6</sup> Per il trattamento del sovraccarico di ferro nei pazienti con TDT sono disponibili tre chelanti del ferro.

- Deferoxamina per via sottocutanea, 30–60 mg/kg/giorno, somministrata per 8–12 ore per 5–7 giorni alla settimana. Gli eventi avversi comuni comprendono sintomi oculari e uditivi, ritardo dell'accrescimento osseo, reazioni locali e allergie.
- Deferiprone orale, 75–100 mg/kg/giorno, somministrato tre volte al giorno. Gli eventi avversi comuni comprendono sintomi gastrointestinali, artralgia, agranulocitosi e neutropenia.
- Deferasirox orale, 20–40 mg/kg/giorno, somministrato una volta al giorno sotto forma di compressa dispersibile, o 14–28 mg/kg/giorno, somministrato sotto forma di compressa rivestita con film. Gli eventi avversi comuni comprendono sintomi gastrointestinali, aumento della creatinina e aumento degli enzimi epatici.

Per tutti e tre gli agenti chelanti sono disponibili dati adeguati che ne dimostrano l'efficacia nel ridurre il sovraccarico di ferro sistemico, epatico e (a dosi elevate) cardiaco. I pazienti con grave sovraccarico cardiaco di ferro o insufficienza cardiaca possono necessitare di una terapia combinata con deferoxamina e deferiprone, oppure di

deferoxamina somministrata per via endovenosa. L'aderenza alla terapia è migliore con i chelanti orali rispetto alla deferoxamina somministrata per via sottocutanea, ma si continuano a osservare problemi di aderenza, in particolare negli adolescenti e nei giovani adulti.<sup>1,4,6</sup>

### **Trattamento di morbidità specifiche**

Il trattamento della talassemia richiede ben più della sola gestione dell'IE, dell'anemia e del sovraccarico di ferro. È essenziale un monitoraggio tempestivo e regolare delle morbidità comuni, per garantire l'uso precoce di misure preventive o trattamenti prima che le lesioni agli organi diventino irreversibili (tabella 4.2). Le misure e la frequenza di monitoraggio possono variare in base all'età e alla disponibilità delle risorse, ed è possibile personalizzarle sulla base dei fattori di rischio specifici di ogni paziente.

TABELLA 4.2

#### **Monitoraggio e trattamento delle morbidità nella talassemia<sup>4</sup>**

<b>Complicanza</b>	<b>Valutazione</b>	<b>Trattamento</b>
Disfunzione e aritmia cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiografia (routine)</li> <li>• Elettrocardiogramma (routine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondo la terapia standard</li> </ul>
Ipertensione polmonare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Velocità del getto di rigurgito tricuspide (routine)</li> <li>• Cateterismo cardiaco destro (alto rischio)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondo la terapia standard</li> <li>• Sildenafil</li> <li>• Bosentan</li> </ul>
Eventi cerebrovascolari	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MRI e MRA (alto rischio)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondo la terapia standard</li> <li>• Profilassi antiplastrica</li> </ul>
Trombosi venosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imaging standard (in caso di segni e sintomi suggestivi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia anticoagulante</li> <li>• Profilassi medica e chirurgica</li> </ul>

TABELLA 4.2 CONTINUA

<b>Complicanza</b>	<b>Valutazione</b>	<b>Trattamento</b>
Ulcere delle gambe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esame fisico (routine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Misure locali</li> <li>• Pentossifillina</li> <li>• Idrossicarbamide</li> <li>• Iperossigenazione</li> </ul>
Epatite virale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sierologia virale (routine nei pazienti sottoposti a trasfusioni)</li> <li>• RNA-PCR virale (in caso di sierologia positiva)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccinazione anti-epatite B</li> <li>• Terapia antivirale</li> </ul>
Fibrosi, cirrosi e carcinoma epatico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test di funzionalità epatica (routine)</li> <li>• Ecografia (alto rischio)</li> <li>• Alfa fetoproteina (alto rischio)</li> <li>• Elastografia transiente (sperimentale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondo la terapia standard</li> </ul>
Malattia endocrina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritardo della crescita (routine)</li> <li>• Sviluppo sessuale (routine)</li> <li>• Test di funzionalità endocrina (routine)</li> <li>• Densità minerale ossea (routine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondo la terapia standard</li> </ul>
Alterazioni ossee	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Densità minerale ossea (routine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondo la terapia standard</li> <li>• Bifosfonati</li> </ul>

TABELLA 4.2 CONTINUA

<b>Complicanza</b>	<b>Valutazione</b>	<b>Trattamento</b>
Gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Come per gravidanza ad alto rischio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivedere chelanti del ferro</li> <li>• Profilassi anticoagulante</li> <li>• Mantenimento dei livelli di Hb e della funzione cardiaca</li> </ul>
Pseudotumori emopoietici extramidollari	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esame fisico e imaging per escludere una compressione (in caso di segni e sintomi suggestivi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertrasfusione</li> <li>• Radioterapia</li> <li>• Chirurgia</li> </ul>
Crisi emolitica (malattia da HbH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening per le infezioni</li> <li>• Elettroliti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idratazione adeguata</li> <li>• Correzione degli elettroliti nel sangue</li> <li>• Controllo della temperatura corporea</li> <li>• Antibiotici/antivirali</li> </ul>

MRA, angiografia a risonanza magnetica; PCR, reazione a catena della polimerasi.



### **Punti chiave – complicanze cliniche e relativo trattamento**

- Nei pazienti talassemici, l'IE e l'anemia cronica portano a varie morbidità che richiedono un trattamento.
- Livelli di Hb inferiori a 10 g/dL sono associati a un aumento della morbidità e della mortalità nei pazienti con NTDT. Fino a poco tempo fa (cfr. capitolo 5), non esistevano terapie approvate per affrontare l'anemia in questi pazienti.
- Il sovraccarico di ferro è un problema comune nella talassemia, anche nei soggetti con NTDT, e può essere facilmente monitorato misurando i livelli sierici di ferritina o tramite valutazione MRI dei livelli epatici e cardiaci di ferro.
- Livelli sierici di ferritina superiori a 800 ng/mL e LIC cronicamente superiori a 5 mg/g sono associati a un aumento della morbidità nei pazienti con NTDT di età superiore ai 10 anni, e pertanto si raccomanda una terapia chelante con deferasirox.
- Il sovraccarico trasfusionale di ferro nella TDT può portare a un aumento della morbidità e della mortalità e deve essere strettamente monitorato e trattato tempestivamente.
- Tutti i chelanti disponibili presentano un'efficacia e una sicurezza dimostrate per la rimozione del ferro nella TDT, anche se in percentuali differenti nei diversi organi; pertanto, il trattamento e la dose devono essere personalizzati e l'aderenza alla terapia deve essere garantita.
- È essenziale che le morbidità comuni vengano prontamente e regolarmente monitorate, per poter avviare misure preventive o un trattamento prima che le lesioni agli organi diventino irreversibili.

## Riferimenti bibliografici

1. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. 2021 *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*, 4th edn (version 2.0). Thalassaemia International Federation, 2021.
2. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassaemia*, 3rd edn. Thalassaemia International Federation, 2023.
3. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of  $\beta$ -thalassemia in adults. *Blood* 2018;132:1781–91.
4. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018;391:155–67.
5. Mihailescu AM, Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Less ‘reds’ more ‘blues’: hemoglobin level and depression in non-transfusion-dependent thalassemia. *Ann Hematol* 2020;99:903–4.
6. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD.  $\beta$ -thalassemias. *N Engl J Med* 2021;384:727–43.
7. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99:36–43.
8. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in  $\beta$ -thalassemia intermedia: breaking the silence. *Thromb Res* 2012;130:695–702.
9. Taher AT, Musallam KM, Karimi M et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115:1886–92.
10. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Risk of mortality from anemia and iron overload in nontransfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Am J Hematol* 2022;97:E78–E80.
11. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Taher AT. Morbidity-free survival and hemoglobin level in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: a 10-year cohort study. *Ann Hematol* 2022;101:203–4.
12. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98:833–44.
13. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Haematologica* 2021;106:2489–92.
14. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in  $\beta$ -thalassemia. *Am J Hematol* 2021;96:1518–31.

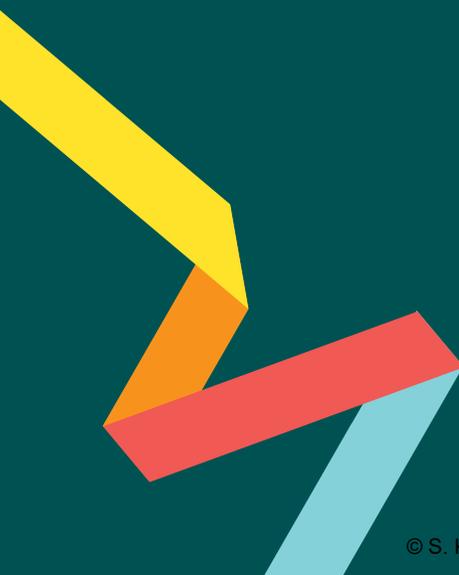
15. Tang CH, Furnback W, Wang BCM et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with  $\beta$ -thalassemia in Taiwan: a real-world analysis. *Transfusion* 2021;61:2906–17.
16. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 2013;121:2199–212; quiz 2372.
17. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99:811–20.
18. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855–61.
19. Carpenter JP, He T, Kirk P et al. On T2\* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123:1519–28.
20. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N et al. MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460–5.
21. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 2019;133:51–8.
22. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011;96:1605–12.
23. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S et al. Serum ferritin level and morbidity risk in transfusion-independent patients with  $\beta$ -thalassemia intermedia: the ORIENT study. *Haematologica* 2014;99:e218–21.
24. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol* 2013;92:1485–93.
25. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020; 105:692–703.





Hematology

# 5 Nuove terapie



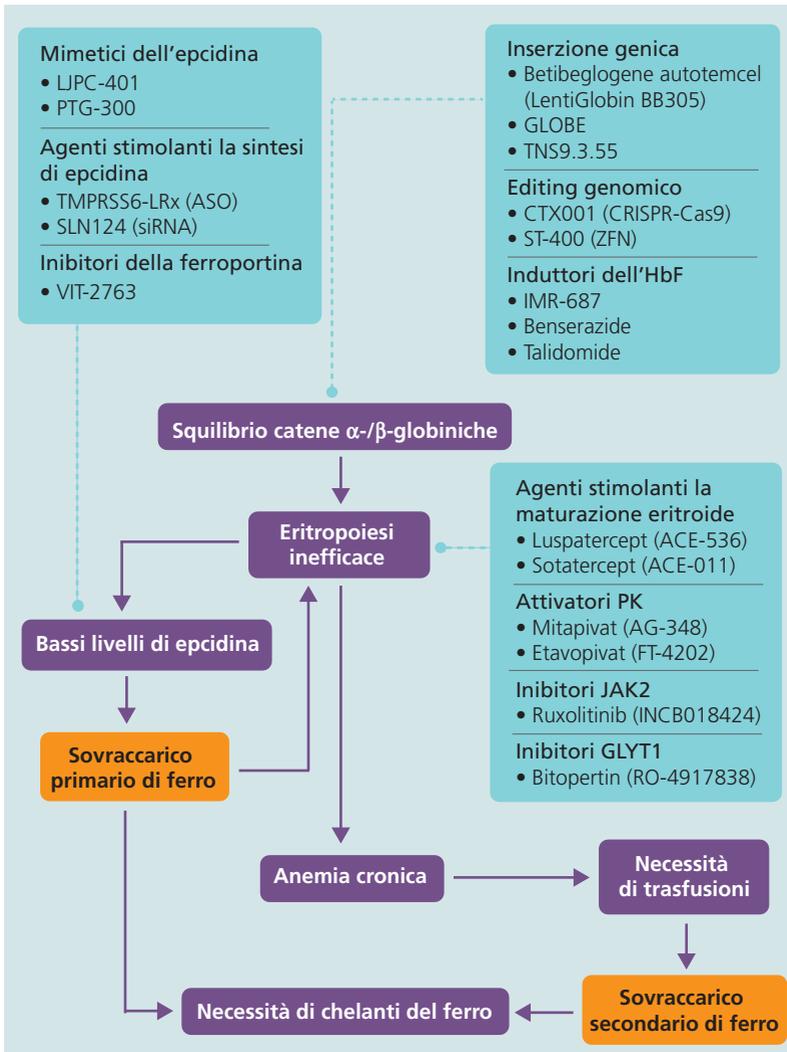
HEALTHCARE

## Esigenze insoddisfatte e strategie di sviluppo

**Esigenze insoddisfatte.** Nel trattamento dei pazienti con TDT e NTDT rimangono varie esigenze insoddisfatte. Nella TDT, la dipendenza da una terapia trasfusionale regolare per tutta la vita comporta un proprio onere sanitario e un aumentato utilizzo delle risorse sanitarie.<sup>1</sup> In molte parti del mondo con risorse limitate, i pazienti devono affrontare le conseguenze dell'anemia cronica a causa dell'accesso limitato alle trasfusioni, che non consente di raggiungere i livelli target di Hb.<sup>2</sup> Nonostante siano disponibili tre chelanti del ferro e tecniche MRI moderne per rilevare il ferro negli organi target, un accesso limitato, un utilizzo non ottimale o una scarsa aderenza alla terapia chelante portano a livelli elevati di ferro in molti pazienti, con conseguente morbidità a carico di organi vitali.<sup>2-4</sup>

Nella NTDT, esistono problemi simili per la terapia chelante, ma il problema principale è la mancanza di terapie specifiche approvate per l'anemia.<sup>5</sup> Pur essendo fattibile, la terapia trasfusionale aumenta il sovraccarico di ferro e la necessità di una terapia chelante nella NTDT, e non costituisce una soluzione praticabile per tutti i pazienti.<sup>6</sup>

**Obiettivi clinici.** Sono stati effettuati sforzi eccezionali per meglio comprendere la fisiopatologia della talassemia e identificare target terapeutici. Le nuove strategie sono focalizzate soprattutto sul miglioramento dello squilibrio tra catene  $\alpha$ -/ $\beta$ -globiniche mediante tecniche di manipolazione genetica (con intento curativo), sull'aumento della sintesi di HbF, sull'IE e sulle alterazioni eritrocitarie o sulla disregolazione del ferro (figura 5.1).<sup>7</sup> Indipendentemente dal tipo di approccio, l'obiettivo clinico è quello di ridurre o eliminare del tutto la necessità di trasfusioni nei pazienti con TDT, per ridurre l'apporto e quindi il sovraccarico di ferro e la necessità di una terapia chelante. Nei pazienti con NTDT, l'obiettivo clinico è quello di migliorare i livelli di Hb e prevenire il sovraccarico primario di ferro dovuto all'assorbimento intestinale, per ridurre o eliminare la necessità di una terapia chelante. Nel lungo periodo, questi benefici potrebbero ridurre la morbidità e la mortalità associate alla malattia.<sup>7</sup> In questo capitolo si discutono nuove terapie recentemente approvate o in stadio avanzato di sviluppo clinico al momento della realizzazione di questa pubblicazione.



**Figura 5.1** Nuove terapie e relativi target nella talassemia.

ASO, oligonucleotidi antisenso; CRISPR-Cas9, gruppi di ripetizioni palindromiche brevi regolarmente intervallate associate alle nucleasi Cas9; GLYT1, trasportatore della glicina 1; JAK2, Janus chinasi 2; PK, piruvato chinasi; siRNA, piccolo acido ribonucleico interferente; TMPRSS, serina proteasi transmembrana; ZFN, nucleasi a dita di zinco.

## Terapia genica (inserzione)

La terapia genica è ora disponibile per i pazienti con  $\beta$ -talassemia per sostituire il gene  $\beta$ -globinico difettoso. Le cellule staminali e progenitrici emopoietiche vengono raccolte dal paziente e sottoposte a inserzione del gene esogeno della  $\beta$ -globina utilizzando un vettore lentivirale. Dopo procedure di condizionamento e mieloablazione, le cellule vengono reinfuse nel paziente tramite HSCT autologo. Questa procedura richiede risorse e conoscenze specialistiche per garantire un attecchimento ottimale e il trasferimento/l'espressione del gene con un rischio minimo di mutagenesi inserzionale.

Il vettore principale, sviluppato in ampi programmi di studi clinici, è LentiGlobin BB305, che contiene un gene  $\beta$ -globinico modificato, con sostituzione amminoacidica T87Q (HbAT87Q), che porta alla produzione di HbA. I risultati di due studi di fase I/II (HGB-204 [NCT01745120] e HGB-205 [NCT02151526])<sup>8</sup>, che hanno incluso 22 pazienti con TDT di età pari o superiore ai 12 anni, hanno mostrato l'indipendenza dalle trasfusioni in 12 pazienti su 13 con genotipo non  $\beta^0/\beta^0$  e prevalentemente una riduzione delle trasfusioni nei pazienti con genotipo  $\beta^0/\beta^0$ . Il profilo di sicurezza era quello tipico dell'HSCT autologo.

Negli studi clinici di fase III è stato utilizzato un processo di trasduzione perfezionato rispetto agli studi di fase I/II, e sono stati inclusi bambini di età inferiore. I dati ottenuti nello studio HGB-207 (Northstar-2, NCT02906202) hanno confermato l'efficacia e la sicurezza nel raggiungimento dell'indipendenza dalle trasfusioni nella maggior parte (20 su 22) dei pazienti con TDT non  $\beta^0/\beta^0$ .<sup>9</sup> Si attendono i dati finali in pazienti  $\beta^0/\beta^0$  dello studio HGB-212 (Northstar-3, NCT03207009).

Il prodotto di terapia genica betibeglogene autotemcel è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti nell'agosto 2022 per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con TDT non  $\beta^0/\beta^0$  che sono eleggibili al trapianto ma non hanno un donatore consanguineo compatibile. L'approvazione si è basata sui due studi di fase III sopra riportati, nei quali l'89% dei 41 pazienti valutabili ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni per almeno 12 mesi. Gli studi sono stati sospesi nel 2021 a seguito del riscontro di casi di trasformazione maligna in uno studio parallelo su LentiGlobin nell'anemia falciforme; tuttavia, alla fine questi casi sono stati

considerati non correlati alla terapia genica. Tutti i pazienti inclusi negli studi principali sono stati arruolati in uno studio di follow-up a lungo termine di 13 anni (LTF-303, NCT02633943), i cui risultati preliminari continuano a dimostrare il mantenimento dell'efficacia e della sicurezza. L'autorizzazione all'immissione in commercio per betibeglogene autotemcel è stata ritirata nell'UE per motivi commerciali.

Anche altri approcci di inserzione genica e altri vettori sono attualmente oggetto di valutazione in studi clinici (ad esempio, GLOBE e TNS9.3.55).<sup>10,11</sup>

### Editing genomico

Una sintesi efficace di catene  $\gamma$ -globiniche dopo la nascita può migliorare lo squilibrio di catene  $\alpha$ -/ $\beta$ -globiniche e l'anemia nella  $\beta$ -talassemia grazie al mantenimento della sintesi di HbF. Si è infatti osservato che i pazienti talassemici con HPPFH presentano comunemente una malattia meno grave.<sup>12</sup> Più recentemente, studi di associazione sull'intero genoma per le variazioni comuni dei livelli di HbF hanno identificato il regolatore trascrizionale *BCL11A*, contenente motivi multipli a dita di zinco, come regolatore chiave del passaggio dall'Hb fetale a quella adulta (postnatale) e del silenziamento dell'HbF.<sup>13</sup>

Diverse strategie di editing genomico consentono di inibire l'espressione di *BCL11A* attraverso l'uso di enzimi, tra cui gruppi di ripetizioni palindromiche brevi regolarmente intervallate associate alle nucleasi Cas9 (CRISPR-Cas9), nucleasi effettrici simili ad attivatori di trascrizione (TALENs) e nucleasi a dita di zinco (ZFN).<sup>14-16</sup> Le cellule staminali e progenitrici emopoietiche del paziente vengono mobilizzate, raccolte e modificate ex vivo tramite RNA guida specifici per la regione enhancer eritroide-specifica di *BCL11A*. Dopo condizionamento mieloablativo, il prodotto viene reinfuso nel paziente mediante HSCT autologo.

Due prodotti di editing genomico vengono attualmente valutati in studi di fase I/II in merito alla loro capacità di ridurre la necessità di trasfusioni nei pazienti con TDT. CTX001 (CRISPR-Cas9) viene valutato in 45 pazienti con TDT di età pari o superiore ai 12 anni nello studio CLIMB THAL-111 (NCT03655678), e ST-400 (ZFN) è oggetto di

valutazione in 6 adulti con TDT nello studio THALES (NCT03432364). I risultati preliminari sono incoraggianti.<sup>17-19</sup>

### Luspatercept

Luspatercept (ACE-536) è un agente stimolante la maturazione eritroide “first in class” che neutralizza determinati ligandi della superfamiglia del TGF- $\beta$ , con inibizione della via di segnalazione aberrante Smad2/3 e aumento dell'eritropoiesi in fase tardiva.<sup>20</sup> I dati di fase II, che hanno mostrato che luspatercept riduce la necessità di trasfusioni nei pazienti con TDT e migliora i livelli di Hb nei pazienti con NTDT<sup>21</sup>, hanno incoraggiato ulteriori sviluppi per entrambe le indicazioni nella  $\beta$ -talassemia (cfr. i dati degli studi clinici randomizzati in basso), portando all'approvazione per il trattamento degli adulti con TDT e NTDT.

**BELIEVE (NCT02604433)** era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase III, che ha incluso 336 adulti con TDT randomizzati 2:1 a ricevere luspatercept (1,0 mg/kg, titolato fino a 1,25 mg/kg) o placebo ogni 3 settimane per almeno 48 settimane in aggiunta alla miglior terapia di supporto, comprendente trasfusioni e terapia chelante del ferro. Lo studio ha raggiunto gli endpoint primari, dimostrando che una percentuale significativamente maggiore di pazienti che hanno ricevuto luspatercept ha ottenuto una riduzione del 33% o più del carico trasfusionale dal basale nelle settimane 13–24 rispetto al placebo (2,4% vs 4,5%). Anche gli endpoint secondari della riduzione del 33% o più o del 50% o più del carico trasfusionale rispetto al basale ad altre scadenze fisse e per periodi continuativi di 12 o 24 settimane hanno favorito il trattamento con luspatercept rispetto al placebo. Le risposte sono state osservate in tutti i sottogruppi di pazienti valutati. Gli eventi avversi dolore osseo transitorio, artralgia, capogiro, ipertensione e iperuricemia sono stati più comuni con luspatercept rispetto al placebo.<sup>22</sup>

Sulla base di questi risultati, luspatercept è ora approvato negli USA (2019) e in Europa (2020) per il trattamento dell'anemia negli adulti con  $\beta$ -talassemia che richiedono trasfusioni regolari di RBC. Anche i dati di follow-up a lungo termine di BELIEVE iniziano a evidenziare una percentuale più elevata di pazienti trattati con luspatercept con

livelli sierici di ferritina più bassi e una tendenza a un uso complessivo ridotto di chelanti del ferro.<sup>23</sup> Attualmente è in corso uno studio di fase II in pazienti pediatriche (NCT04143724).

**BEYOND (NCT03342404)** è uno studio multicentrico di fase II, in doppio cieco, randomizzato (2:1), controllato verso placebo, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept in 145 adulti con NTDT e livelli di Hb pari o inferiori a 10 g/dL. Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario, con 74 (77,1%) pazienti del braccio luspatercept e nessun paziente del braccio placebo che hanno ottenuto un aumento medio dell'Hb di almeno 1,0 g/dL rispetto al basale per un periodo continuativo di 12 settimane nelle settimane 13–24 in assenza di trasfusioni.<sup>24</sup> Il principale endpoint secondario era la variazione di una misura della stanchezza/debolezza riferita dal paziente, specificamente sviluppata e convalidata per i pazienti con NTDT (NTDT-PRO T/W). Il miglioramento della NTDT-PRO T/W non è stato significativo, ma a favore di luspatercept rispetto al placebo e associato a un miglioramento dei livelli di Hb.<sup>24</sup>

Sulla base di questi dati, la Commissione Europea ha approvato luspatercept nel marzo 2023 per il trattamento dell'anemia negli adulti con NTDT. Inoltre, è stato aggiunto come opzione terapeutica potenziale in questo contesto nelle linee guida del 2023 della Federazione Internazionale Talassemia.<sup>25</sup>

## Mitapivat

Mitapivat (AG-348) è una piccola molecola orale “first in class” che agisce da attivatore allosterico della forma RBC-specifica della piruvato chinasi (PK-R). L'efficacia e la sicurezza di mitapivat sono già state dimostrate in studi clinici su pazienti con deficit di PK<sup>26–28</sup> e il suo uso è stato approvato per questa indicazione negli adulti negli USA e in Europa.

L'apporto di adenosina trifosfato (ATP) appare insufficiente negli eritrociti talassemici per garantire le funzioni della membrana e la rimozione dei precipitati di globina. In modelli murini di talassemia, mitapivat ha aumentato i livelli di ATP, ridotto i marcatori di IE e migliorato l'anemia, la sopravvivenza degli eritrociti e gli indici di sovraccarico di ferro. Uno studio multicentrico di fase II, in aperto (NCT03692052) ha valutato mitapivat in 20 adulti con NTDT

e livelli di Hb pari o inferiori a 10g/dL. In totale, 16 pazienti (80%) – 11 pazienti su 15 con  $\beta$ -talassemia e 5 pazienti su 5 con  $\alpha$ -talassemia – hanno raggiunto l'endpoint primario di aumento dell'Hb di almeno 1,0g/dL a una o più delle valutazioni tra le settimane 4 e 12 di trattamento, con variazioni favorevoli dei marcatori di eritropoiesi ed emolisi. Le reazioni avverse non gravi più comuni, che si sono manifestate nel 25% o più dei pazienti, sono state insonnia iniziale, capogiro e cefalea.<sup>29</sup> Attualmente è in corso uno studio di estensione a lungo termine di durata fino a 10 anni. Il miglioramento dei livelli di Hb, dell'emolisi e dell'IE si è mantenuto per un periodo mediano di 70,9 settimane, senza eventi avversi gravi associati al trattamento.<sup>30</sup>

**ENERGIZE-T (NCT04770779) ed ENERGIZE (NCT04770753)** sono studi multicentrici di fase III in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo, volti a valutare l'efficacia e la sicurezza di mitapivat (100mg per via orale due volte al giorno) in adulti con TDT e NTDT ( $\alpha$ - e  $\beta$ -talassemia). ENERGIZE-T prevede l'arruolamento di 240 pazienti con TDT per 48 settimane, con un'estensione in aperto di 5 anni. L'endpoint primario è la risposta di riduzione delle trasfusioni, definita come riduzione del 50% o più delle unità di RBC trasfuse, con una riduzione di almeno 2 unità di RBC trasfuse in un qualsiasi periodo consecutivo di 12 settimane fino alla settimana 48 rispetto al basale. ENERGIZE prevede l'arruolamento di 171 pazienti con NTDT per 24 settimane, con un'estensione in aperto di 5 anni. L'endpoint primario è la risposta dell'Hb, definita come aumento di 1,0g/dL o più della concentrazione media di Hb dalla settimana 12 alla settimana 24 rispetto al basale. Verranno valutati anche gli esiti riferiti dai pazienti e le variazioni negli indici di emolisi e del ferro.<sup>31</sup>

### **Agenti diretti contro la disregolazione di epcidina**

È stato dimostrato che, nei pazienti talassemici, l'IE porta al sovraccarico di ferro a causa di una ridotta sintesi di epcidina. Inoltre, è stata stabilita una correlazione bidirezionale, in quanto il miglioramento dell'espressione e dei livelli di epcidina porta a un miglioramento dell'IE, ma il meccanismo esatto non è ancora noto.<sup>32</sup> Dal momento che gli studi terapeutici iniziali con mimetici

dell'epcidina (mini-epcidine) in pazienti con TDT e NTDT non sono stati incoraggianti,<sup>7</sup> l'attenzione si è rivolta alla stimolazione endogena della sintesi di epcidina mediante down-regolazione della serina proteasi transmembrana 6 (TMPRSS6), che porta a un aumento dei livelli di epcidina.<sup>33,34</sup> Gli oligonucleotidi antisenso (ASO) e lo small interfering RNA (siRNA) diretti contro TMPRSS6 sono stati utilizzati con successo per stimolare la sintesi di epcidina, ridurre il carico di ferro e migliorare l'IE e la sopravvivenza eritrocitaria in modelli murini di talassemia.<sup>35,36</sup>

Entrambi gli approcci sono ora oggetto di studi clinici in pazienti talassemici. L'efficacia di TMPRSS6-LRx (ASO sottocutaneo) in termini di aumento dei livelli di Hb di almeno 1,0g/dL viene attualmente valutata in uno studio randomizzato di fase II (NCT04059406) in 36 adulti con NTDT e livelli di Hb pari o inferiori a 10g/dL. SLN124 (siRNA) è in corso di valutazione in uno studio di fase I (NCT04718844) in 112 adulti con NTDT ( $\alpha$ - e  $\beta$ -talassemia) e sindromi mielodisplastiche.

Sono oggetto di valutazione anche approcci diretti contro altri membri della via di regolazione del ferro, come il trasportatore di ferro ferroportina. L'inibitore orale VIT-2763 si è dimostrato potenzialmente in grado di ridurre la disponibilità di ferro e migliorare l'anemia in modelli talassemici murini.<sup>37</sup> Dopo averne dimostrato la sicurezza in uno studio di fase I,<sup>38</sup> è stato iniziato VITHAL (NCT04364269), uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase II, volto a valutare l'efficacia di VIT-2763 in termini di miglioramento dei livelli di Hb e degli indici del ferro in 36 pazienti con NTDT di età pari o superiore ai 12 anni.



### Punti chiave – nuove terapie

- Le nuove terapie nella talassemia sono focalizzate sul miglioramento dello squilibrio tra  $\alpha$ -/ $\beta$ -globine, sull'IE o sulla disregolazione del ferro.
- L'inserzione genica (tramite vettori virali) e l'editing genomico (tramite forbici enzimatiche) consentono ora di sostituire il gene  $\beta$ -globinico difettoso o di riattivare l'espressione del gene della  $\gamma$ -globina per sintetizzare HbF e migliorare lo squilibrio tra catene  $\alpha$ -/ $\beta$ -globiniche nella  $\beta$ -talassemia. Queste procedure comportano un HSCT autologo e la mieloablazione.
- Luspatercept (sottocutaneo), un agente stimolante la maturazione eritrocitaria, è ora approvato nei pazienti con TDT (USA/UE) e NTDT (UE) sulla base di dati provenienti da studi clinici randomizzati che ne dimostrano l'efficacia, rispettivamente, nel ridurre la necessità di trasfusioni e aumentare i livelli di Hb.
- Dati preliminari su mitapivat (orale), un attivatore allosterico della forma RBC-specifica della PK, indicano che è in grado di aumentare i livelli di Hb nei pazienti con NTDT, e il suo uso è in corso di valutazione in studi di fase III in pazienti con  $\alpha$ - e  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente e non trasfusione-dipendente.
- Diversi agenti diretti contro la disregolazione della sintesi di epcidina, volti sia a ridurre l'assorbimento del ferro che a migliorare l'IE e l'anemia, si trovano attualmente in fasi precoci di sviluppo.

## Riferimenti bibliografici

1. Tang CH, Furnback W, Wang BCM et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with  $\beta$ -thalassemia in Taiwan: a real-world analysis. *Transfusion* 2021;61:2906–17.
2. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020;105:692–703.
3. Betts M, Flight PA, Paramore LC et al. Systematic literature review of the burden of disease and treatment for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Clin Ther* 2020;42:322–37.
4. Aydinok Y, Porter JB, Piga A et al. Prevalence and distribution of iron overload in patients with transfusion-dependent anemias differs across geographic regions: results from the CORDELIA study. *Eur J Haematol* 2015;95:244–53.
5. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD et al. Untreated anemia in nontransfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: time to sound the alarm. *Hemasphere* 2022;6:e806.
6. Musallam KM, Rivella S, Taher AT. Management of non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (NTDT): the next 5 years. *Am J Hematol* 2021;96:E57–9.
7. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in  $\beta$ -thalassemia. *Am J Hematol* 2021;96:1518–31.
8. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med* 2018;378:1479–93.
9. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- $\beta^0/\beta^0$  genotype  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med* 2022;386:415–27.
10. Marktel S, Scaramuzza S, Cicalese MP et al. Intrabone hematopoietic stem cell gene therapy for adult and pediatric patients affected by transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Nat Med* 2019;25:234–41.
11. Boulad F, Maggio A, Wang X et al. Lentiviral globin gene therapy with reduced-intensity conditioning in adults with  $\beta$ -thalassemia: a phase 1 trial. *Nat Med* 2022;28:63–70.
12. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD et al. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with  $\beta$ -thalassemia intermedia. *Blood* 2012;119:364–7.
13. Sankaran VG, Menne TF, Xu J et al. Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. *Science* 2008;322:1839–42.

14. Psatha N, Reik A, Phelps S et al. Disruption of the BCL11A erythroid enhancer reactivates fetal hemoglobin in erythroid cells of patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018;10:313–26.
15. Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A et al. Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human  $\beta$ -globin locus. *Blood* 2018;131:1960–73.
16. Bjurström CF, Mojadidi M, Phillips J et al. Reactivating fetal hemoglobin expression in human adult erythroblasts through BCL11A knockdown using targeted endonucleases. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016;5:e351.
17. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med* 2021;384:252–60.
18. Locatelli F, Ailincă-Luchian S, Bobruff Y et al. CTX001 for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: safety and efficacy results from the ongoing CLIMB THAL-111 study of autologous CRISPR-cas9-modified CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells [abstract]. *Hemasphere* 2021;5:335–6.
19. Smith AR, Schiller GJ, Vercellotti GM et al. Preliminary results of a Phase 1/2 clinical study of zinc finger nuclease-mediated editing of BCL11A in autologous hematopoietic stem cells for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia [abstract]. *Blood* 2019;134:3455.
20. Martínez PA, Li R, Ramanathan HN et al. Smad2/3-pathway ligand trap luspaterecept enhances erythroid differentiation in murine  $\beta$ -thalassaemia by increasing GATA-1 availability. *J Cell Mol Med* 2020;24:6162–77.
21. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR et al. Luspaterecept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 2019;133:1279–89.
22. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. A Phase 3 trial of luspaterecept in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med* 2020;382:1219–31.
23. Hermine O, Cappellini MD, Taher AT et al. Longitudinal effect of luspaterecept treatment on iron overload and iron chelation therapy (ICT) in adult patients (pts) with  $\beta$ -thalassemia in the BELIEVE trial [abstract]. *Blood* 2020;136:47–8.
24. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A et al. Luspaterecept for the treatment of non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet Hematol* 2022;9:e733–44.
25. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassaemia*, 3rd edn. Thalassaemia International Federation, 2023.

26. Grace RF, Rose C, Layton DM et al. Safety and efficacy of mitapivat in pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2019;381:933–44.
27. Glenthøj A, van Beers EJ, Al-Samkari H et al. Mitapivat in adult patients with pyruvate kinase deficiency receiving regular transfusions (ACTIVATE-T): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e724–32.
28. Al-Samkari H, Galactéros F, Glenthøj A et al. Mitapivat versus placebo for pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2022;386:1432–42.
29. Kuo KHM, Layton DM, Lal A et al. Safety and efficacy of mitapivat, an oral pyruvate kinase activator, in adults with non-transfusion dependent  $\alpha$ -thalassaemia or  $\beta$ -thalassaemia: an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet* 2022;400:493–501.
30. Kuo KHM, Layton DM, Lal A et al. P1522: Long-term efficacy and safety of the oral pyruvate kinase activator mitapivat in adults with non-transfusion-dependent alpha- or beta-thalassemia. *Hemasphere* 2022;6(Suppl):1403–4.
31. Kuo KH, Layton DM, Al-Samkari H et al. ENERGIZE and ENERGIZE-T: two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of mitapivat in adults with non-transfusion dependent or transfusion-dependent  $\alpha$ - or  $\beta$ -thalassemia [abstract]. *Hemasphere* 2021;5:848–9.
32. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 2019;133:51–8.
33. Nai A, Pagani A, Mandelli G et al. Deletion of TMPRSS6 attenuates the phenotype in a mouse model of  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 2012;119:5021–9.
34. Nai A, Rubio A, Campanella A et al. Limiting hepatic Bmp-Smad signaling by matriptase-2 is required for erythropoietin-mediated hepcidin suppression in mice. *Blood* 2016;127: 2327–36.
35. Guo S, Casu C, Gardenghi S et al. Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and  $\beta$ -thalassemia in mice. *J Clin Invest* 2013;123:1531–41.
36. Schmidt PJ, Toudjarska I, Sendamarai AK et al. An RNAi therapeutic targeting *Tmprss6* decreases iron overload in *Hfe*( $-/-$ ) mice and ameliorates anemia and iron overload in murine  $\beta$ -thalassemia intermedia. *Blood* 2013;121:1200–8.
37. Nyffenegger N, Flace A, Doucerain C et al. The oral ferroportin inhibitor VIT-2763 improves erythropoiesis without interfering with iron chelation therapy in a mouse model of  $\beta$ -thalassemia. *Int J Mol Sci* 2021;22:873.
38. Richard F, van Lier JJ, Roubert B et al. Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: first-in-human, phase 1 study in healthy volunteers. *Am J Hematol* 2020;95:68–77.



## Risorse utili

American Society of Hematology  
(Società americana di Ematologia)  
Hematology.org

Cooley's Anemia Foundation  
(Fondazione Anemia di Cooley) (USA)  
thalassemia.org

European Hematology Association  
(Associazione europea di Ematologia)  
ehaweb.org

National Organization for Rare  
Disorders (NORD, Organizzazione  
nazionale per le malattie rare)  
rarediseases.org

Thalassemia International Federation  
(TIF, Federazione Internazionale  
Talassemia)  
thalassaemia.org.cy

Thalassaemia & Sickle Cell Society  
of NSW (Società per la Talassemia  
e l'Anemia falciforme del NSW)  
(Australia)  
thalnsw.org.au

United Kingdom Thalassaemia  
Society (UKTS, Società per la  
Talassemia del Regno Unito)  
ukts.org

## *FastTest*

Ha letto l'opuscolo ... ora si metta alla  
prova rispondendo a domande chiave  
poste dagli autori

- Vada al FastTest per questo titolo  
**GRATUITAMENTE** su [karger.com/fastfacts](https://karger.com/fastfacts)
- Tempo stimato **10 minuti**
- Per memorizzare al meglio i punti chiave, cerchi di  
rispondere al FastTest prima e dopo la lettura



## Indice analitico

- $\gamma$  gene 16–17
  - alfa ( $\alpha$ )-talassemie
    - epidemiologia 10, 11, 12
    - HbH 29
    - nessi causali genotipo 19, 20
    - squilibrio  $\alpha/\beta$ -globinico 26
  - anemia 29, 30–34, 38–40
  - anemia di Cooley 10
  - anemia falciforme 11, 54
  - aspetti legati allo sviluppo 18–19
  - assistenza
    - multidisciplinare 38
  - Barts Hb 29
  - basi molecolari/
    - classificazione 16–23
  - catene globiniche 16–17
  - correlazione genotipo–fenotipo 22
  - aspetti legati allo sviluppo 18–19
  - modificatori genetici della gravità 22
  - genotipi 19–21
  - punti chiave 23
- BCL11A* gene 19, 53
- BELIEVE (NCT02604433) 56
- beta ( $\beta$ )-talassemie
    - epidemiologia 10, 11, 12
    - eritropoiesi inefficace 26–29
    - fisiopatologia 28, 32
  - beta ( $\beta$ )-talassemie (*cont*)
    - mutazioni geniche 10–11
    - nessi causali genotipo 20–21
    - squilibrio  $\alpha/\beta$ -globinico 26
    - terapia genica (inserzione) 54–55
  - betibeglogene autotemcel 54, 55
  - BEYOND (NCT03342404) 57
  - biosintesi delle catene globiniche 10, 12, 16–17
  - calcoli biliari 41
  - catene delta ( $\delta$ )-globiniche 16, 17
  - catene gamma ( $\gamma$ )-globiniche 16, 17
  - cintura talassemica 10
  - cluster genico alfa ( $\alpha$ )-globinico 16, 17, 18, 22, 23
  - cluster genico beta ( $\beta$ )-globinico 16, 17, 18, 22, 23
  - complicanze 38–46
    - IE/anemia cronica 38–40
    - punti chiave 47
  - sovraccarico di ferro 31, 42–44, 47, 53
  - splenectomia 39
  - trattamento delle morbidità specifiche 44–46
  - concentrazione epatica di ferro (LIC) 42, 43
  - correlazione clinica genotipo–fenotipo 22
  - correlazione genotipo–fenotipo 22
  - crisi acuta 38, 46
  - crisi emolitica 38, 46
  - CRISPR-Cas9 53, 55
  - cromosoma 11 16, 17
  - cromosoma 16 16, 17, 19
  - deferasirox 42, 43
  - deferiprone 43
  - deferoxamina 43
  - definizione delle sindromi talassemiche 7, 10–12
  - deformità ossee 31, 32, 34, 38, 45
  - delta ( $\delta$ ) talassemia 10, 12
  - delta beta ( $\delta\beta$ )-talassemie 20, 21
  - diabete mellito 41
  - disfunzione cardiaca 41, 44
  - editing genomico 55
  - elenco delle abbreviazioni 5–6
  - emocromatosi ereditaria 22
  - emoglobina Barts (Hb Barts) 29
  - emoglobina (Hb)
    - aspetti legati allo sviluppo 18–19
    - aspetti molecolari 16–23
    - composizione dell'eterodimero 16–17

- emoglobina (Hb) (*cont*)  
 emoglobina Barts 29  
 emoglobine Lepore 21  
 Hb Gower 1/2 18  
 Hb Portland 18  
 HPFH 21  
 emoglobine Lepore 21  
 ENERGIZE  
 (NCT04770753) 58  
 ENERGIZE-T  
 (NCT04770779) 58  
 epatite virale 45  
 epcidina 28, 58, 59  
 epidemiologia 10–11  
 epsilon ( $\epsilon$ ) gene 16  
 ereditarietà autosomica  
 recessiva 19, 23  
 eritrociti (RBC) 26–29  
 eritropoiesi 26–29  
 eritropoiesi inefficace (IE)  
 anemia cronica 38–40  
 conseguenze 28  
 manifestazioni  
 postnatali 30  
 nelle beta ( $\beta$ )-talassemie  
 26–29  
 patologia della beta  
 ( $\beta$ )-talassemia 32  
 persistenza di HbF 22  
 espressione dei geni  
 delle globine  
 16–17  
 espressione mRNA  
 alfa<sub>1</sub>/alfa<sub>2</sub> 16  
 eventi cerebrovascolari  
 41, 44  
 fattore di crescita  
 trasformante  $\beta$   
 (TGF- $\beta$ ) 26, 28, 56  
 fattore di differenziazione  
 della crescita 11  
 (GDF 11) 26  
 fattore Kruppel-like  
 (KLF1) 19  
 ferritina sierica/indice del  
 ferro 42, 43, 47  
 ferroportina 59  
 fisiopatologia 26–34  
 beta ( $\beta$ )-talassemia 32  
 eritropoiesi inefficace  
 22, 26–29, 30, 32,  
 38–40  
 punti chiave 34  
 $\delta\gamma$  gene 16–17  
 gamma ( $\gamma$ )-talassemia  
 10, 12  
 GDF 11 (fattore di  
 differenziazione della  
 crescita 11) 26  
 gene codificante la  
 proteina zeta ( $\zeta$ ) 16,  
 17  
 genotipi 19–21  
 glossario 5–6, 10  
 Gower Hb 18  
 gravidanza 18, 19, 29, 46  
 gravità della malattia  
 22, 30  
 HPFH (persistenza  
 ereditaria di  
 emoglobina fetale)  
 20, 21  
 HSCT (trapianto di  
 cellule staminali  
 emopoietiche) 40, 54  
 idrope fetale 29, 31  
 idrossiurea 40  
 incidenza 11  
 incidenza, globale 10–11  
 incidenza/prevalenza  
 globale 10–11, 12  
 ipertensione  
 polmonare 31, 38, 39,  
 41, 44  
 ipogonadismo 41  
 ipotiroidismo/  
 ipoparatiroidismo 41  
 LentiGlobin BB305 53  
 luspatercept (ACE-536)  
 53, 56, 60  
 malaria 11, 12  
 malattia clinica  
 postnatale 29, 30  
 malattia endocrina 45  
 malattia da HbH 19,  
 29, 30  
 manifestazioni cliniche  
 26–34  
 eterogeneità 33, 38  
*cf. anche* complicanze  
 manifestazioni cliniche  
 postnatali 29–34  
 metabolismo del ferro  
 aumento  
 dell'assorbimento/  
 sovraccarico 31,  
 42–44, 47, 53  
 chelazione del ferro  
 42–43  
 conseguenze IE 28–29  
 sintesi di epcidina 28,  
 58, 60  
 midollo osseo 28, 31,  
 32, 34  
 mitapivat (AG-348) 53,  
 57, 60  
 modificatori genetici  
 della gravità 22  
 morbidità nella  
 talassemia 44–46  
 mutazioni  
 beta ( $\beta$ )-talassemie 21  
 delezioni 19, 20  
 delezioni del gene alfa  
 ( $\alpha$ ) 19  
 geni beta ( $\beta$ )-globinici  
 10–11  
 mutazioni Hb Constant  
 Spring 19  
 silente 21  
 mutazioni Constant  
 Spring 5, 20, 29, 30

- mutazioni Hb Constant Spring (HbCS) 5, 19, 20, 29, 30
- mutazioni silenti 21
- NTDT *cf.* talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT)
- nucleasi a dita di zinco (ZFN) 53, 55
- nucleasi TALENS 6, 55
- nuove terapie 52–60  
BELIEVE (NCT02604433) 56  
BEYOND (NCT03342404) 57  
ENERGIZE-T/ENERGIZE 58
- editing genomico 53, 55
- esigenze insoddisfatte 52
- luspatercept 53, 56, 60
- mitapivat (AG-348) 53, 57, 60
- obiettivi clinici 52–53
- punti chiave 53, 60
- studi clinici 54–55, 56–57, 60
- target 53
- terapia genica (inserzione) 53, 54–55, 60
- trattamenti della disregolazione dell'epcidina 58, 59
- obiettivi clinici delle nuove terapie 52–53
- osteoporosi 41
- patologie epatiche 41, 45
- persistenza ereditaria di emoglobina fetale (HPFH) 20, 21
- Portland Hb 18
- prevalenza globale 10–11
- punti chiave
- basi molecolari/classificazione 23
  - complicanze cliniche 47
  - fisiopatologia/manifestazioni della malattia 34
  - nuove terapie 53, 60
  - sindromi talassemiche 12
- reni 28
- regione di controllo del locus beta ( $\beta$ -globinico ( $\beta$ -LCR) 16, 17
- ridotta durata di vita eritrocitaria extramidollare 28
- rilascio di eritropoietina 28
- risonanza magnetica per immagini (RMI) 42, 43
- risorse utili 65
- salute/screening fetale 29
- screening neonatale 29
- screening neonatale/fetale 29
- serina proteasi transmembrana 6 (TMPRSS6) 59
- sindrome di Gilbert 22
- splenectomia 39
- splénomegalia 41
- storia naturale, malattia postnatale 31–33
- studi clinici 54–55, 56–57, 60
- sviluppo embrionale 18–19
- sviluppo fetale 18–19
- talassemia intermedia *cf.* talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT)
- talassemia maggiore *cf.* talassemia trasfusione-dipendente (TDT)
- talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT) 30
- chelazione del ferro 42
- complicanze cliniche 41
- esigenze insoddisfatte 52
- indicazioni alla trasfusione 39–40
- postnatale 33, 34
- talassemia trasfusione-dipendente (TDT) 30
- chelazione del ferro 42, 43
- complicanze cliniche 41
- esigenze insoddisfatte 52
- fetale/postnatale 31, 33, 34
- indicazioni alla trasfusione 40
- TDT *cf.* talassemia trasfusione-dipendente (TDT)
- terapia genica (inserzione) 54–55, 60
- terapia genica inserzionale 54–55, 60
- terminologia 5–6, 10
- tipi di Hb postnatale 18–19

TMPRSS6 (serina proteasi transmembrana 6) 59	trombosi venosa 41, 44	vantaggio eterozigoti talassemia, malaria
transferrina 43	tumori emopoietici 46	11, 12
trapianto di cellule staminali	<i>cf. anche</i> eritropoiesi	vasculopatia
emopoietiche (HSCT)	tumori emopoietici extramidollari 46	31, 34
40, 54	ulcere delle gambe	VIT-2763 inibitore orale
trasfusioni 39–40, 50	41, 45	59



Fast Facts

## Sindromi talassemiche

9

**Cosa sono le sindromi talassemiche?**

15

**Basi molecolari e classificazione**

25

**Fisiopatologia e manifestazioni della malattia**

37

**Complicanze cliniche e relativo trattamento**

51

**Nuove terapie**

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

