

Le talassemie e le emoglobinopatie

Tra le malattie ereditarie, vanno ricordati (perché frequenti nella nostra popolazione) i difetti di produzione di emoglobina su base ereditaria.

Possiamo distinguere difetti **quantitativi** di produzione dell'emoglobina (le **talassemie**) e disordini **qualitativi** della produzione dell'emoglobina (le emoglobinopatie, come l'**anemia falciforme**).

Si rinvia all'approfondimento "Le anemie" per un quadro generale.

Le talassemie

Sono un gruppo di anemie ereditarie caratterizzate da un difetto quantitativo di produzione delle catene proteiche (globine) che formano l'emoglobina. Il termine talassemia deriva dal greco *thalassa* = mare, perché diffusa particolarmente nei Paesi bagnati dal Mar Mediterraneo (Italia e Grecia in particolare). Per questo è anche nota come **anemia mediterranea**.

La forma di talassemia più diffusa in Italia è la **β -talassemia**, nella quale si ha un difetto della produzione delle catene beta, geneticamente trasmesso come carattere autosomico recessivo.

Il gene malato, indicato come β^0 , quando è presente in unica copia (eterozigote: β^0/β) determina una lieve anemia, detta **Talassemia Minor**. Se il gene è trasmesso da entrambi i genitori e quindi si presenta in duplice copia (omozigote: β^0/β^0), la malattia si manifesta nella forma più grave: **Talassemia Major** (o **Morbo di Cooley**), che porta spesso a morte il bambino nella seconda infanzia.

Esistono una serie di varianti intermedie (talassemia intermedia, minima, talassemia delta-beta, Hb Lepore ecc.), legate alla presenza di mutazioni del gene (indicato con β^+) che portano a riduzione e non a mancata sintesi

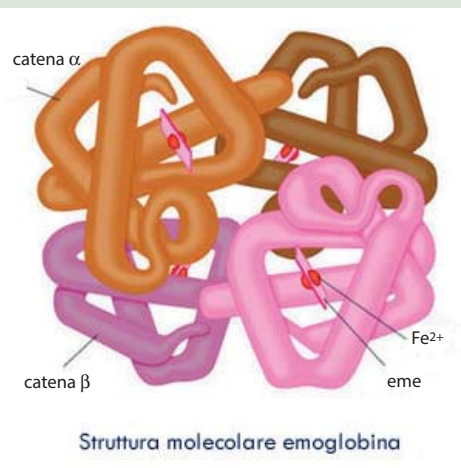
Struttura dell'emoglobina

L'emoglobina è una proteina complessa, costituita da 4 catene proteiche (**globine**), ciascuna collegata a un gruppo **eme** (la parte che contiene il ferro, a cui si lega l'ossigeno). Le globine vengono designate con le prime lettere dell'alfabeto greco: abbiamo così catene alfa, beta, gamma, delta, epsilon.

Queste globine sono presenti in coppie; una di queste coppie è sempre alfa (tranne all'inizio del periodo embrionale), mentre l'altra coppia di globine cambia nelle diverse fasi dello sviluppo. Durante la vita fetale vengono prodotte le catene gamma, per cui avremo l'emoglobina fetale (HbF) con la formula $\alpha_2\gamma_2$.

Dopo poco tempo comincia la produzione delle catene beta e si forma l'emoglobina A_1 (Hb A_1 , con formula $\alpha_2\beta_2$); alla nascita coesistono entrambe le emoglobine: 60% HbF e 40% Hb A_1 .

L'HbF è più adatta al trasporto dell'ossigeno dalla placenta al feto, l'HbA è più adatta per il trasporto dell'ossigeno dai polmoni agli organi periferici, per cui alla nascita l'HbF comincia a essere sostituita dall'HbA (dall'HbF degradata origina la bilirubina che può causare ittero alla nascita). Una parte dell'emoglobina adulta (2,5% circa) contiene due catene delta invece delle catene beta: è chiamata Hb A_2 (formula $\alpha_2\delta_2$).



Struttura molecolare emoglobina

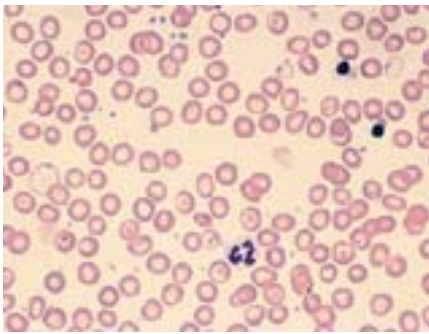
delle catene beta: la talassemia minima è conseguenza della presenza di una copia di questo gene (eterozigote β^+/β), mentre la talassemia intermedia è la condizione omozigote β^+/β^+ (ossia si eredita da due genitori con talassemia minima).

La β -talassemia nelle forme più lievi (Minor, Minima) è caratterizzata solamente da una ridotta produzione di catene beta e quindi di emoglobina A_1 : si ha una lieve anemia microcitica (globuli rossi più piccoli del normale) e ipocromica (contenuto di emoglobina ridotto), spesso compensata da un'au-

mentata produzione di globuli rossi (fino a 5,5-6 milioni per mm^3). Generalmente, questi soggetti sono un poco pallidi e non particolarmente energici, ma possono condurre una vita normale; solo in caso di aumentate esigenze di acido folico, come in gravidanza, l'anemia può farsi più marcata. È importante il riconoscimento di queste forme lievi di anemia mediterranea per la discendenza, perché da due genitori portatori del gene della malattia abbiamo una probabilità del 25% di generare un figlio gravemente malato di talassemia major.

Le talassemie e le emoglobinopatie

Un soggetto con **anemia microcitica** (ossia con globuli rossi piccoli, vedi anche nell'approfondimento "Le anemie" la tabella che riassume la classificazione delle anemie), specie in presenza di **poichilocitosi**, ossia di globuli rossi deformi (a goccia, a pera, ovoidali), andrebbe perciò studiato a fondo, analizzando anche l'emoglobina (nella talassemia minor sarà ridotta l'HbA₁ mentre l'HbA₂ risulta raddoppiata – dal 2,5 al 5% – ed è presente una percentuale di HbF elevata, fino al 5-10%, contro l'1% circa della norma).



Nelle forme gravi (Morbo di Cooley, omozigote) si ha uno squilibrio tra le catene alfa, normalmente prodotte, e le catene beta, pressoché assenti, per cui le catene alfa in eccesso precipitano sulla membrana cellulare e i globuli rossi vengono distrutti (emolisi) direttamente nel midollo osseo (eritropoiesi inefficace) o negli organi emocateretici (milza e fegato in particolare).

L'organismo tenta di compensare questa anemia con una iperproliferazione del midollo osseo, che causa deformazioni ossee (cranio a spazzola, vertebre e bacino con trabecole ossee rarefatte "a ragnatela"), e con un tentativo di produrre globuli rossi da parte della milza e del fegato (organi emopoietici durante la vita embrio-fetale), per cui i bambini affetti da talassemia

major sviluppano epato-splenomegalia (ingrossamento di fegato e milza). In circolo si riversano precursori (immaturi) dei globuli rossi, evidenziabili nelle analisi del sangue.

Si ha accumulo di ferro non utilizzato, peggiorato dalla terapia trasfusionale (con le trasfusioni si carica l'organismo di ferro), con una emocromatosi che danneggia gli organi interni, in particolare il miocardio, con morte più frequentemente per scompenso cardiaco.

La grave anemia (l'emoglobina è solo 5 g/100 mL, contro i 15 circa del valore normale) determina una forte debolezza e un accrescimento stentato e compromette l'ossigenazione degli organi interni (a partire dal cuore, che è danneggiato anche dall'accumulo di ferro). Il midollo cerca di compensare con una iperproduzione di HbF, che non è tuttavia funzionalmente adatta per la respirazione polmonare, inoltre, l'emolisi comporta produzione di bilirubina, che dà alla pelle, già pallida per l'anemia, una sfumatura giallastra. Le deformazioni ossee fanno assumere alla faccia un aspetto che ricorda quello del mongolismo, con epicanto (una piega cutanea che si forma nell'angolo interno dell'occhio davanti alle palpebre) e radice del naso infossato: questo aspetto del volto è detto "facies microcitemica".

La grave anemia viene compensata da continue trasfusioni di sangue, che apportano tuttavia un carico di ferro peggiorando l'emocromatosi, ossia la deposizione di ferro negli organi interni, che vengono danneggiati (in particolare il cuore), per cui si deve cercare di ridurre l'accumulo del ferro, con una terapia adeguata (chelanti del ferro: desferal).

Il trapianto di midollo rappresenta una possibile soluzione del problema,

purché sia compatibile; per il futuro si sta studiando la possibilità di una terapia genica.

Le emoglobinopatie

Le emoglobinopatie sono malattie caratterizzate da anomalie qualitative dell'emoglobina geneticamente determinate, legate a mutazioni puntiformi di uno dei geni che codificano le catene proteiche che formano l'emoglobina. Il difetto genetico comporta la perdita o la sostituzione di un singolo amminoacido di una catena globinica, in grado di modificare la forma tridimensionale della molecola e alterarne la funzione. Esistono almeno 200 diverse emoglobine anomale. Tra queste ve ne sono due che tendono a deformare i globuli rossi; l'HbS e l'HbC (quest'ultima rarissima in Italia).

L'**HbS** è responsabile dell'**anemia falciforme**, una forma di anemia emolitica, caratterizzata dalla presenza di globuli rossi a forma di falce (la S di HbS deriva da *sickle*, che in inglese significa falce). Diffusa tra le popolazioni africane e nell'area mediterranea, è determi-



Le talassemie e le emoglobinopatie

nata da una mutazione di un singolo amminoacido nella catena beta (una valina al posto dell'acido glutammico in posizione 6 N-terminale), che rende l'emoglobina instabile, perché allo stato ridotto (non ossigenato) tende a formare cristalli liquidi, che deformano il globulo rosso. Questa deformazione a falce è favorita da un pH basso e dalla disidratazione dei globuli rossi.

La falcizzazione dei globuli rossi è intensa solo nei soggetti omozigoti, nei quali tutto il sangue contiene HbS.

I globuli rossi falcizzati sono rigidi e si bloccano nella microcircolazione, determinando **anossia tessutale**; inoltre, i globuli rossi falcizzati vivono meno e vengono distrutti dalla milza e dagli altri organi emocateretici, per cui l'anemia è emolitica (**emolisi** = distruzione dei globuli rossi).

Nei soggetti eterozigoti, la falcizzazione è rara (si può ottenere in laboratorio trattando i loro globuli rossi con un agente riducente, come il metabisolfito di sodio: test di falcizzazione), per cui in genere hanno una vita normale; possono avere problemi ai

reni, perché il sangue che attraversa i capillari delle piramidi renali si trova in condizioni di disidratazione, che favoriscono la falcizzazione e quindi determinano emolisi dei globuli falcizzati e crisi di ematuria.

Gli omozigoti, invece, non hanno problemi nella vita fetale (c'è l'HbF) e neanche alla nascita (la prevalenza dell'HbF li protegge dalla falcizzazione), ma col tempo tutta l'emoglobina nei globuli rossi sarà HbS e già durante l'infanzia avranno una condizione gravissima, caratterizzata da 5 tipi di problemi:

1. anemia;
2. crisi dolorose in varie parti del corpo;
3. cronico deterioramento di numerosi organi;
4. trombosi;
5. infezioni.

I fenomeni trombotici e infettivi sono così frequenti da impedire la sopravvivenza fino all'età adulta.

L'anemia è emolitica e si accompagna a ittero ed epato-splenomegalia.

Le crisi dolorose (più spesso localizzate al torace o all'addome) sono le-

gate all'anossia tessutale conseguente all'ostruzione della microcircolazione e favorite da condizioni di ridotta pressione di ossigeno nell'aria respirata, come si verifica in alta montagna o per depressione dei centri respiratori (nell'anestesia per interventi chirurgici).

Il deterioramento che consegue all'anemia emolitica e all'anossia tessutale riguarda molti organi: cuore, polmoni, apparato digerente, ossa, cute, sistema nervoso, retina; è aggravato dai fenomeni trombotici e da infezioni, frequenti probabilmente per il deterioramento della milza e di tutto il sistema fagocitario.

In questa forma omozigote gran parte dell'emoglobina è HbS (identificata mediante elettroforesi dell'emoglobina); permane una piccola quota di HbF.

In Italia la forma omozigote è rarissima; si può avere una forma mista beta-talassemia/anemia falciforme, quando da un genitore si eredita il gene per l'HbS e dall'altro il gene per la talassemia, una condizione chiamata microdrepanocitosi (è l'unione della microcitosi, ossia della talassemia, con la drepanocitosi, anemia falciforme).