



LINEE GUIDA VALUTATIVE PER LE EMOGLOBINOPATIE

Le Emoglobinopatie fanno parte dell'eterogeneo gruppo delle anemie ereditarie e sono caratterizzate da un difetto di sintesi della normale componente globinica.

Le seguenti brevi note cliniche sono tratte da ANEMIE EREDITARIE-PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (a cura dei Centri di riferimento- AO San Camillo-Forlanini/Azienda Policlinico Umberto I-Università Sapienza/Ospedale pediatrico Bambino Gesù/Fondazione Policlinico Gemelli-Roma) elaborato nell'ottobre 2016 e Raccomandazioni della "Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie" (SITE) www.SITE.org.

Le Emoglobinopatie sono le anemie ereditarie più frequenti in Italia, con una concentrazione inizialmente prevalente in Sardegna, in Sicilia, nell'Italia del sud e nel Delta del Po; attualmente, in seguito ai fenomeni migratori del dopoguerra, sono diffuse su tutto il territorio nazionale. Si contano circa 7000 pazienti in Italia e 3 milioni di portatori sani.

Le Anemie da difetti di sintesi di emoglobina possono essere causate da anomalie quantitative, come per le Talassemie, o qualitative, come per la Drepanocitosi o Anemia Falciforme. Le sindromi talassemiche sono malattie genetiche a trasmissione autosomica recessiva; il difetto genetico può interessare le diverse catene emoglobiniche e sono state individuate circa 400 mutazioni.

| Classificazione delle Talassemie | | |
|---|---|--|
| <i>α-talassemia</i> | Idrope Fetale con Hb di Barts | Incompatibile con la vita |
| | Malattia da emoglobina H | Anemia modesta ipocromica microcitica |
| | Trait α-Talassemico | Anemia lieve |
| <i>β-talassemia</i> | Talassemia major o Talassemia Trasfusione Dipendente (Morbo di Cooley) | Anemia severa che insorge precocemente Richiede trasfusioni croniche di globuli rossi |
| | Talassemia intermedia o Talassemia non Trasfusione dipendente | Anemia lieve Possono essere necessarie sporadiche trasfusioni |
| | Portatore sano | Asintomatico |
| <i>β-δ-talassemia</i> | | Anemia lieve |



La forma più frequente in Italia interessa la catena β ed è denominata **Beta talassemia**. In questa forma le catene α in eccesso si aggregano e, insieme alla componente eme, formano gli emicromi che precipitano e danneggiano la membrana cellulare; inoltre, l'eccesso di eme provoca la produzione di specie reattive all'ossigeno che reagiscono con il ferro.

Questo comporta tossicità ferro-mediata con apoptosi dei precursori eritroidi, riduzione dei processi di differenziazione midollare e riduzione degli eritrociti circolanti che vanno incontro a precoce emolisi. Ne deriva un processo di espansione midollare con conseguenti classiche anomalie ossee, eritropoiesi ectopica con epatomegalia e splenomegalia, anomalo turn over del ferro con emosiderosi e fibrosi degli organi vitali.

La trasmissione autosomica recessiva rende ragione delle possibili condizioni di:

- Portatore sano (eterozigote)
- Soggetto affetto (omozigote o eterozigote composto)

con i seguenti quadri clinici:

- Talassemia maior o Talassemia Trasfusione Dipendente
- Talassemia intermedia o Talassemia non Trasfusione Dipendente
- portatore sano

La **Drepanocitosi** o anemia a Cellule falciformi è caratterizzata da trasmissione di tipo autosomico recessivo ed è associata alla presenza predominante di emoglobina S, una variante patogena della catena β .

Può manifestarsi clinicamente in omozigosi (HbS/S) o in eterozigosi mista con altre varianti beta globiniche: Hb C, β^{\div} Tal e β° Tal (Microdrepanocitosi o Talasso-Drepanocitosi).

La mutazione consiste nella sostituzione di una base di adenina con una di timina con conseguente codificazione per l'aminoacido valina al posto dell'acido glutammico in posizione 6 della catena globinica. Tale sostituzione comporta che, in condizioni particolari, quali ridotta pO₂, elevato PH o ridotta temperatura, la HbS tende a polimerizzare e a formare una struttura elicoidale con deformazione a falce dell'eritrocita e tendenza all'emolisi.

Il fenotipo della patologia è caratterizzato da eventi vaso-occlusivi intermittenti (potenzialmente fatali e determinanti dolore acuto) e anemia emolitica cronica con tendenza a sviluppare ipertensione polmonare, ulcere malleolari, priapismo.



DIAGNOSI

Si possono schematizzare esami diagnostici di I° e II° livello:

ESAMI DI I° LIVELLO:

- Esame emocromocitometrico completo e reticolociti
- Sideremia, ferritina, transferrina, percentuale di saturazione della transferrina
- High Performance Liquid Chromatography (HPLC) delle frazioni emoglobiniche, per la determinazione quantitativa di HbS, HbA2 e HbF
- Test di falcizzazione con metabisolfitodisodio al 2%

ESAMI DI II° LIVELLO:

Sono somministrati allo scopo di caratterizzare i difetti molecolari e permettere la diagnosi differenziale tra $\beta/\alpha/\delta$ Talassemia

- analisi del DNA

TERAPIA

TALASSEMIE:

- Terapia trasfusionale: lo standard prevede il mantenimento dell'emoglobina pre-trasfusionale tra 9,0-10,0 gr/dl; in genere si prevedono trasfusioni di sangue ogni 2-4 settimane; si ha un sovraccarico di ferro che con il tempo si accumula nei vari organi e la possibile trasmissione di infezioni virali.
- Terapia ferrochelante: è volta a 1) mantenere un corretto bilancio del ferro; 2) mantenere un effetto di chelazione continua per rimuovere il ferro labile intracellulare ed extracellulare; 3) mantenere un ampio margine terapeutico di sicurezza. In genere viene iniziata quando si manifesta un sovraccarico di ferro trasfusionale (dopo 10-12 trasfusioni) e/o quando si rileva un valore di ferritina intorno a 1000 ng/ml

DREPANOCITOSI:

Nella terapia della drepanocitosi è fondamentale evitare situazioni che comportino una minore disponibilità di ossigeno o ne aumentino il fabbisogno e che possono provocare la falcizzazione. I distretti più interessati sono quelli a flusso ematico più lento (come l'osso, la milza, la midollare renale, il fegato) o quelli ad attività metabolica più elevata.



Nella fase acuta della crisi falcemica occorre:

- Idratare, anche per e.v.
- Somministrare:
 - o analgesici
 - o antipiretici se c'è febbre
 - o antibiotici se sono presenti segni di infezione
 - o Eventuale ossigenoterapia
 - o Eventuale trasfusione di emazie o *eritroexchange*
 - o

L'approccio terapeutico cronico è rappresentato dall'Idrossiurea che determina un aumento dell'HbF che contrasta la polimerizzazione dell'HbS. Come la talassemia, tutti i pazienti sottoposti a regolari trasfusioni di emazie o *eritroexchange* necessitano di valutazione dell'emosiderosi e di eventuale trattamento chelante.

Nei bambini fino a 15 anni, iposplenici funzionali o splenectomizzati e quindi ad altissimo rischio di sepsi, si raccomanda un pannello vaccinale completo e profilassi antibiotica.

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NELLA TALASSEMIA MAJOR E NELLA DREPANOCITOSI:

Le terapie di supporto sopra citate, migliorando l'aspettativa di vita dei pazienti con emoglobinopatie tipo talassemia major e drepanocitosi, hanno portato alla luce necessità medico-assistenziali volte a prevenire lo sviluppo di complicanze a lungo termine; attualmente, il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) viene considerato l'unico approccio terapeutico in grado di curare questi pazienti.

Le attuali raccomandazioni relative al TCSE (EBMT *Paediatric Diseases Working Party and Inborn Error Working Party*) forniscono le seguenti indicazioni:

- **Talassemia**, fattori prognosticamente favorevoli per successo di TCSE:
 - assenza di epatomegalia o fibrosi epatica,



- regolarità della ferrochelazione,
- giovane età.

Ne discende che la TCSE dovrebbe essere praticata ai pazienti con donatore compatibile in fase precoce prima delle complicanze da carico marziale.

- **Drepanocitosi**, indicazioni alla TCSE:

- 1) stroke,
- 2) sindrome toracica acuta ricorrente non responsiva al trattamento con idrossiurea,
- 3) crisi dolorose ricorrenti non responsive all'idrossiurea,
- 4) retinopatia proliferativa bilaterale o deficit visivo maggiore,
- 5) osteonecrosi multiple,
- 6) complicanza d'organo evolutiva e/o invalidante,
- 7) alloimmunizzazione da trasfusioni
- 8) impossibilità ad aderire ai trattamenti medici proposti

Altri fattori di rischio da prendere in considerazione sono: elevata velocità di flusso al doppler trans-cranico, episodi ricorrenti di sequestro splenico, ipertensione polmonare, stroke silente con deficit cognitivi, episodi ricorrenti di priapismo, nefropatia.

Il trapianto allogenico di cellule staminali non è scevro da rischi e complicanze.

Tra le complicanze acute possono essere annoverate il rigetto del trapianto, la reazione immunitaria del trapianto contro l'ospite, le infezioni, le tossicità d'organo causate dal regime di condizionamento pre-trapianto e di immunosoppressione successiva e, se il trapianto non ha un esito positivo, la ricomparsa della condizione di malattia.

Le complicanze tardive possono invece consistere in una reazione immunitaria cronica del trapianto contro l'ospite, una crescita insufficiente, un'insufficienza gonadica, una pancitopenia prolungata, dovuta agli agenti immunosoppressori utilizzati per il trapianto e un aumentato rischio di neoplasie maligne.



CONTROLLI PERIODICI:

La gestione clinica dei pazienti con β Talassemia Major o Intermedia o con Drepanocitosi comporta l'effettuazione di controlli numerosi e ravvicinati.

-A ogni trasfusione:
emocromo, visita medica.

- Mensilmente:
nei casi di trattamento chelante con Deferasirox: dosaggio transaminasi, creatinina, ferritina;
nei pazienti in terapia con Deferiprone: valutazione settimanale della granulocitopenia.
nel caso di Drepanocitosi in trattamento con idrossiurea: emocromo, con reticolociti, valutazione delle frazioni emoglobiniche in HPLC e degli indici di funzionalità epatica e renale.

- Ogni 3 mesi:
esami ematochimici completi, dosaggio ferritina.

- Ogni 6 mesi:
esame obiettivo completo, bilancio del ferro, coagulazione, funzionalità endocrina, proteine totali ed elettroforesi proteica, esame delle urine.

- Ogni 12-18 mesi:
esami strumentali e visite specialistiche, ECG, Ecocardiogramma, visita cardiologica, esame audiometrico, visita oculistica + fundus oculi, ecografia addominale, MOC vertebrale e femorale, visita endocrinologica (con eventuale curva da carico di glucosio), visita ginecologica, bilancio del ferro (calcolo ferro introdotto/eliminato); per pazienti in trattamento trasfusionale monitoraggio sierologico per virus; per bambini con drepanocitosi è necessario doppler trans-cranico.

- Ogni 12-24 mesi:
RMN t2* cardiaca, epatica e pancreatica, Angio-RMN cranio per i pazienti affetti da Anemia falciforme



VALUTAZIONE MEDICO LEGALE A FINI DI HANDICAP E INVALIDITÀ CIVILE

Occorre premettere che il Legislatore ha previsto specifici benefici di natura assistenziale a favore dei lavoratori affetti da "*Talassemia major o drepanocitosi ovvero talassodrepanocitosi o talassemia intermedia in trattamento trasfusionale o con idrossiurea*" (art. 39, comma 1 Legge 448 del 2001- art. 3, comma 131 Legge 350 del 24 dicembre 2003).

Il beneficio in argomento riguarda i lavoratori affetti, che hanno raggiunto un'anzianità contributiva pari o superiore a dieci anni, in concorrenza con almeno trentacinque anni di età anagrafica, ai quali compete un'indennità annuale di importo pari a quello del trattamento minimo delle pensioni a carico del fondo pensioni lavoratori dipendenti. Si rimanda al messaggio INPS 5271 del 29/12/2016 per ulteriori informazioni circa le funzioni di controllo poste in capo ai medici legali dell'INPS.

E' evidente la volontà del Legislatore di assicurare un *surplus* di benefici, finanziato dalla fiscalità generale, a soggetti che, pur lavorando, sono provati da malattie croniche con complessi trattamenti terapeutici; d'altro canto tale impostazione è coerente con il valore tabellare tassativo (90%) attribuito al morbo di Cooley circa la perdita di capacità lavorativa nell'ambito della Tabella indicativa delle percentuali di invalidità civile di cui al D.M. 5 febbraio 1992.

Un tale percentuale, infatti, segna una prossimità valutativa alla totale inabilità che, pur avendo riguardo alle ristrette possibilità terapeutiche dell'epoca, riflette il potenziale invalidante delle emoglobinopatie.

Preso atto di tale impostazione voluta dal Legislatore e considerando il complesso Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale, sopra descritto, al quale sono soggetti i pazienti affetti da Talassemia major o Drepanocitosi, nonché da talasso-drepanocitosi e talassemia intermedia in trattamento trasfusionale o con idrossiurea, si ritiene che agli Assistiti affetti dalle suddette patologie debba essere riconosciuta la condizione di portatore di handicap con connotazione di gravità (art 3 comma 3 della Legge 104/92).



Com'è noto la tabella indicativa delle percentuali di invalidità civile, di cui al D.M. 05 febbraio 1992, dedica alle patologie in oggetto un'unica voce:

| cod. | Patologia sistemica | min | max | fisso |
|-------------|-------------------------------------|------------|------------|--------------|
| 9317 | MORBO DI COOLEY (THALASSEMIA MAJOR) | | | 90% |

È altresì noto che tale previsione tabellare è applicabile solo nella valutazione dei cittadini età lavorativa (18-65 anni) e pertanto non potrà essere di ausilio ai fini dell'apprezzamento della maggior parte dei casi di Morbo di Cooley che, esordendo la patologia in età infantile, richiedono l'accertamento della sussistenza di *"difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie dell'età"*.

Sotto tale profilo si ritiene che per i casi di Talassemia major o Drepanocitosi, ovvero di di talasso-drepanocitosi e talassemia intermedia in trattamento trasfusionale o con idrossiurea, anche qualora un precoce ed efficace regime trasfusionale e ferrochelante consenta un discreto controllo della condizione di anemia ed eviti l'insorgenza della sintomatologia da emopoiesi ectopica e da eccesso di ferro, le esigenze terapeutiche connesse allo stesso regime trasfusionale, il ritmo dei controlli clinico-laboratoristici e le limitazioni all'attività fisica che i livelli emoglobinici (comunque ridotti) comportano, configurino in ogni caso il positivo riscontro di difficoltà persistenti e, di conseguenza, del diritto all'indennità di frequenza.

Analoghe considerazioni e conclusioni si impongono, per il minore, anche nel caso di trapianto midollare eseguito con successo.

A prescindere infatti dalle complicanze tardive (reazione immunitaria cronica del trapianto contro l'ospite, crescita insufficiente, insufficienza gonadica, pancitopenia), quasi sempre presenti pur se con varia gravità, costante è una aumentata suscettibilità alle infezioni che impone una limitazione alle attività fisiche e sociali.

Nei minori, il riconoscimento del diritto all'indennità di accompagnamento andrà preso in considerazione nei casi non trapiantati complicati (in relazione alla natura e alla gravità delle complicazioni) e, per



un tempo limitato ma comunque non inferiore ai due anni, nei casi avviati al trapianto.

In tale ultima evenienza, infatti, le terapie immunosoppressive prima del trapianto e la successiva fase di lenta acquisizione di immunocompetenza del "nuovo midollo" impongono un prolungato periodo di marcata limitazione dell'autonomia del bambino con necessità di assistenza "straordinaria" da parte dei familiari.

Per la valutazione nell'età adulta si ritiene che la voce tabellare sopra ricordata debba essere applicata per i casi nei quali la gestione della malattia risulti ottimale.

In presenza di complicanze, e in base alla gravità delle stesse, si dovrà considerare la possibilità che ricorra la totale inabilità e, al verificarsi dei presupposti di legge, il diritto all'indennità di accompagnamento.

Il Presidente della Commissione Medica Superiore
Prof. Massimo Piccioni

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Piccioni', written in a cursive style.