

# Alfa Talassemia

---

# Talassemia *alpha*: sintomatologia

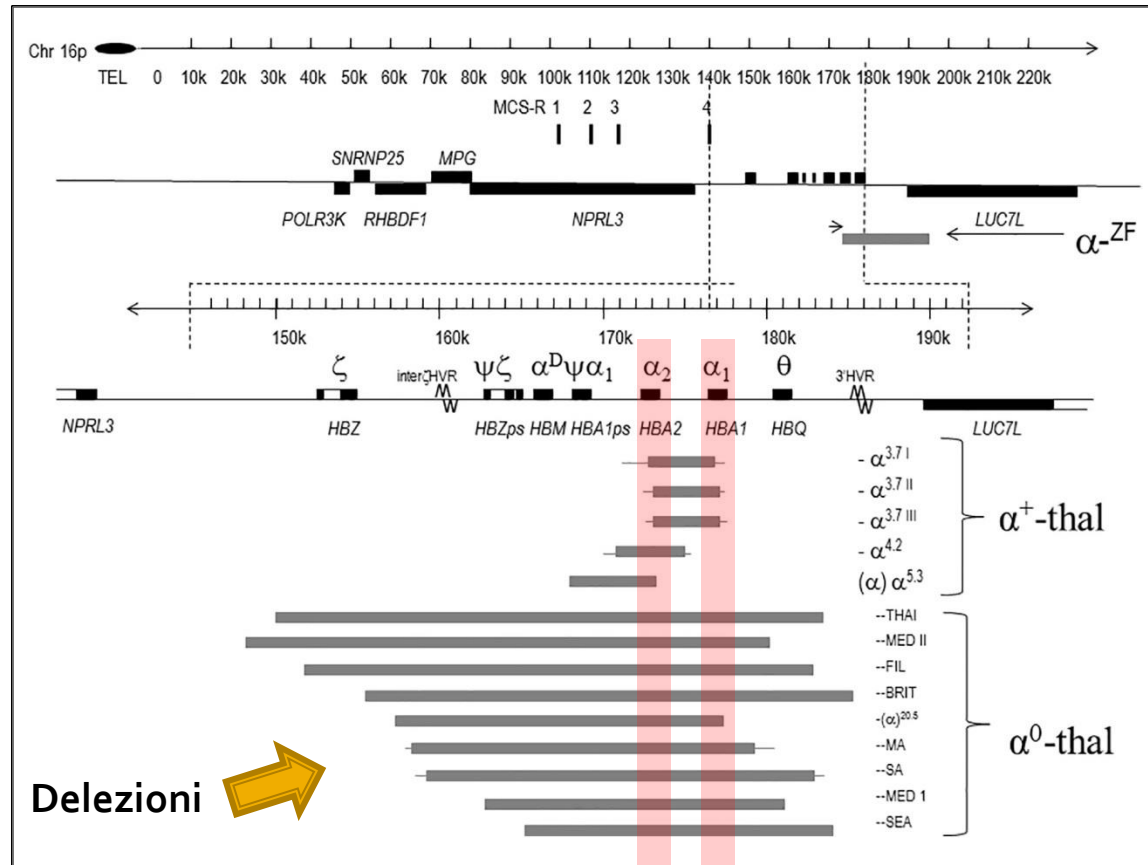
L'alfa talassemia è classificata in due tipi a seconda della gravità dei sintomi:

- (1) alfa talassemia major (nota anche come Hb **Barts syndrome**), la più grave;
- (2) talassemia HbH, meno grave

- La Hb Barts syndrome è caratterizzata da
  - idrope fetale, una condizione in cui si accumula liquido in eccesso prima della nascita.
  - grave anemia
  - fegato e milza ingrossati
  - difetti cardiaci,
  - anomalie del sistema urinario o dei genitali.
- A causa di questi gravi problemi di salute, la maggior parte dei bambini nascono morti o muoiono poco dopo la nascita.
- La sindrome di Hb Bart può anche causare complicazioni alle donne in gravidanza
- La talassemia HbH è caratterizzata da:
  - anemia da lieve a moderata,
  - epatosplenomegalia,
  - ingiallimento degli occhi e della pelle (ittero).
  - Alcuni soggetti affetti presentano anche alterazioni ossee, con mascella e fronte insolitamente prominente.
- Le caratteristiche della malattia da HbH di solito compaiono nella prima infanzia
- le persone colpite in genere vivono fino all'età adulta.

# Alterazioni genetiche Talassemia *alpha*

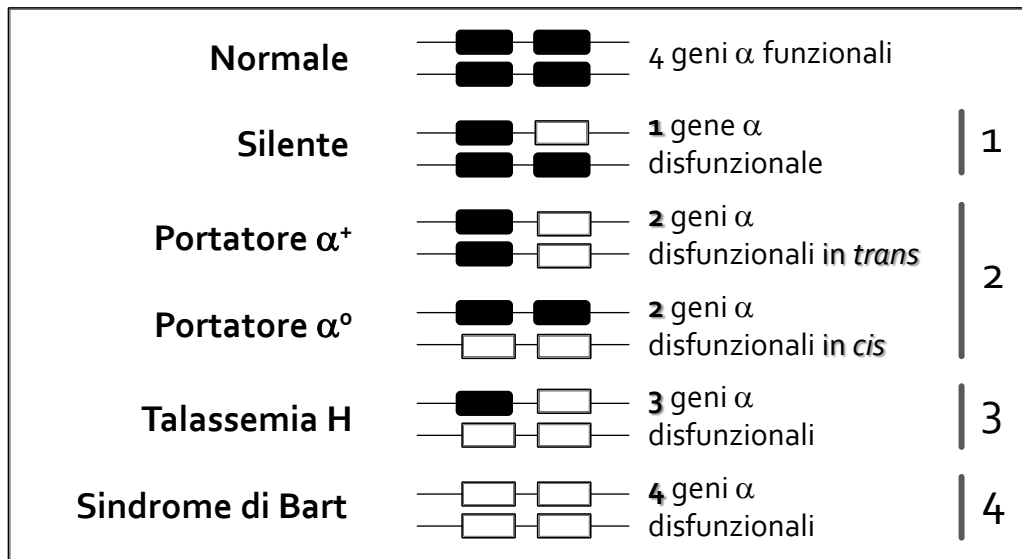
- Come visto in precedenza, il locus globinico alfa include due geni codificanti per le subunità alfa :  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$
- Le alterazioni molecolari in alfa talassemia sono generalmente delezioni che colpiscono uno o più dei geni  $\alpha$  duplicati
- meno frequenti sono mutazioni puntiformi.



# Alterazioni genetiche

## Talassemia *alpha*

- Abbiamo perciò una varietà di quadri molecolari. Si possono infatti riconoscere quattro quadri molecolari associati a condizioni cliniche di diversa gravità, che ci fanno comprendere la correlazione esistente tra genotipo e fenotipo. :



due sono gli stati di portatori con fenotipo assente o minore

- alfa talassemia silente: causato dalla delezione o disfunzione di uno dei quattro geni alfa globinici
- Portatore di alfa<sup>0</sup> o alfa<sup>+</sup> talassemia: derivante dalla delezione o disfunzione di due geni alfa in *cis* o in *trans*, rispettivamente

due forme clinicamente rilevanti

- la malattia di HbH: [solo un gene alfa funzionante]
- la sindrome di Hb Barts: hydrops fetalis [nessun gene alfa funzionante]

# Talassemia alpha: in sintesi

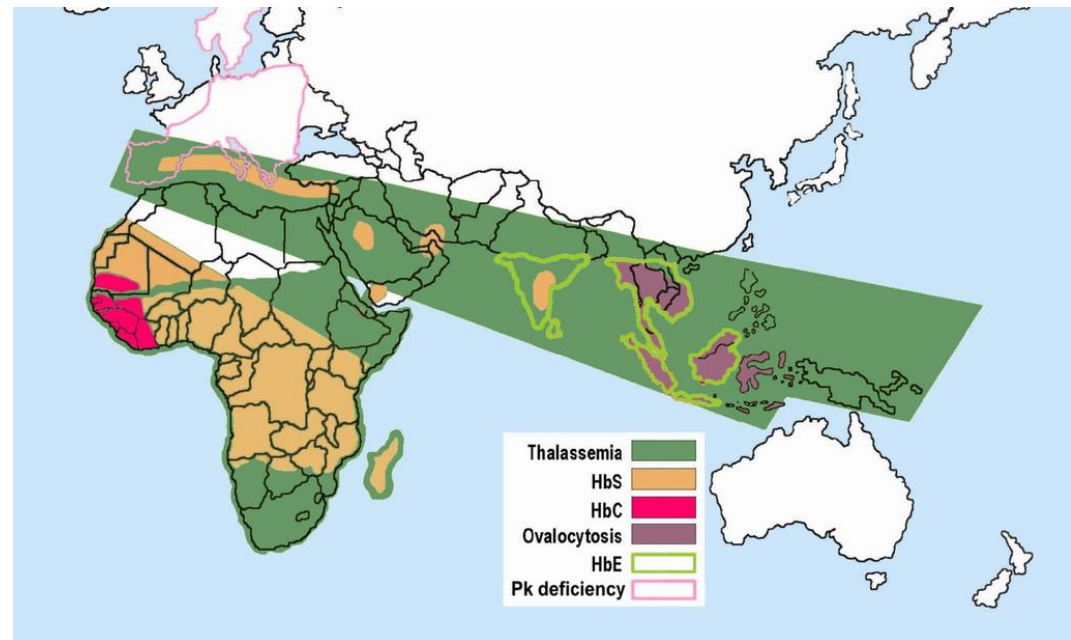
Phenotype	alpha genes	Hb A ( $\alpha_2/\beta_2$ )	Hb Barts ( $\gamma_4$ )	Hb H ( $\beta_4$ )	Anemia	MCV	Clinical features
Normal	$\alpha\alpha / \alpha\alpha$	97-98%	0	0	none	normal	Normal
Silent carrier	$-\alpha / \alpha\alpha$	96-98%	0-2%	0	none	microcitemia	Asymptomatic
Minor	$-- / \alpha\alpha$ $-\alpha / -\alpha$	85-95%	2-8%	2%	mild	microcitemia	Asymptomatic
Hb H disease	$-- / -\alpha$	60-90%	2-5%	5-40%	moderate	microcitemia	Moderate to severe anemia
Major (Barts disease)	$-- / --$	0%	90%	10%	fatal	microcitemia	Hydrops fetalis

- Hemoglobin Adult (Hb A): **Two  $\alpha$ -globin + Two  $\beta$ -globin chains ( $\alpha_2 \beta_2$ )**
- Hemoglobin Bart (Hb Barts): **Four  $\gamma$ -globin chains ( $\gamma_4$ )**
- Hemoglobin H (Hb H): **Four  $\beta$ -globin chains ( $\beta_4$ )**

# Emoglobinopatie: prevalenza ed epidemiologia

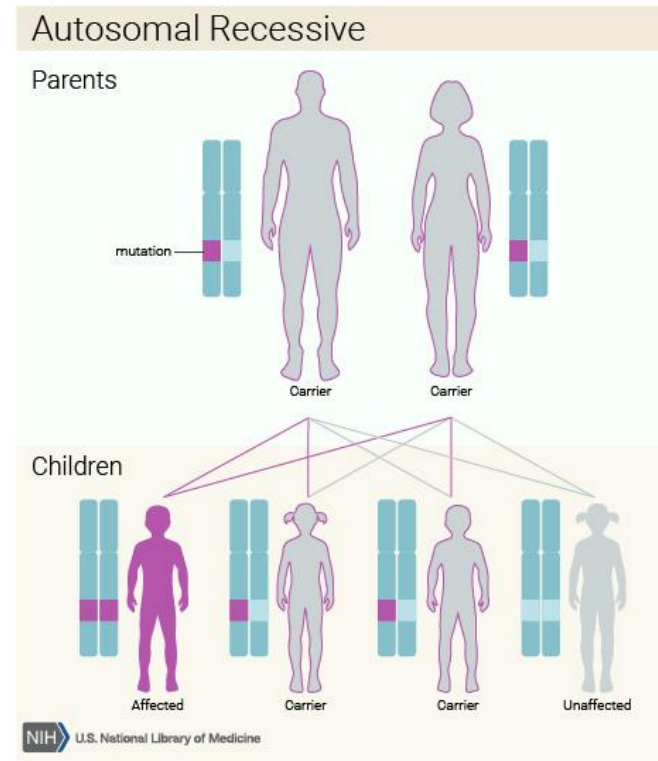
- Alpha talassemia: migliaia di bambini con sindrome di Hb Bart o HbH nascono ogni anno, in particolare nel sud-est asiatico.
- La beta talassemia è più frequente nei paesi del Mediterraneo, Nord Africa, Medio Oriente, India, Asia centrale e Sud-Est asiatico.
- La anemia falciforme colpisce milioni di persone in tutto il mondo. HbS è comune tra le persone i cui antenati vengono dall'Africa

WHO: mappa dei disordini emoglobinici  
Talassemie alpha, beta ed anemia falciforme



# Genetica

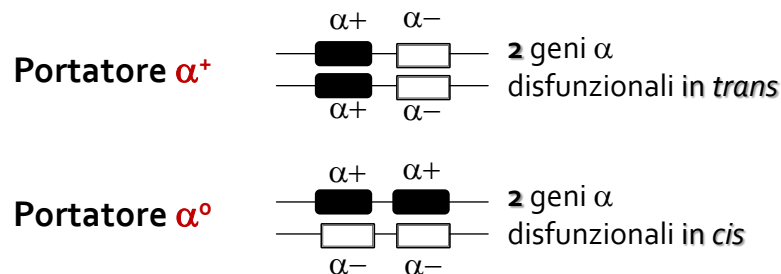
- Tutte le forme di talassemia presentano una trasmissione autosomica recessiva (AR)
- La  $\alpha$ -talassemia, pur mantenendo una trasmissione AR, presenta peculiarità essendo associata a due geni globinici disfunzionali,  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ , anzichè uno.



# Alterazioni genetiche

## Talassemia *alpha*

- Nella talassemia alpha, la variabilità clinica e l'aumento della gravità dei sintomi sono direttamente correlati alla riduzione dell'espressione dei due geni per  $\alpha$ -globina (una, due, tre o quattro copie).
- Inoltre, la capacità di trasmettere la malattia varia a seconda del genotipo



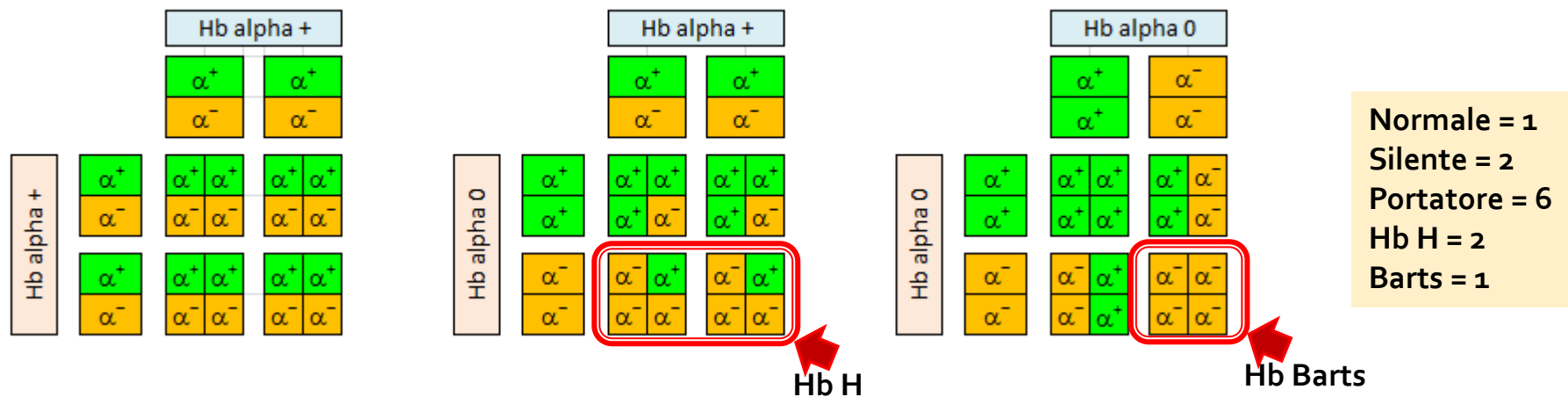
- Anche se gli individui **Hb  $\alpha^+$**  o **Hb  $\alpha^0$**  hanno entrambi due geni funzionanti, la loro capacità di trasmettere la malattia è diversa :



# Alterazioni genetiche

## Talassemia *alpha*

- Nella talassemia alpha, la variabilità clinica e l'aumento della gravità dei sintomi sono direttamente correlati alla riduzione dell'espressione dei due geni per  $\alpha$ -globina (una, due, tre o quattro copie).
- Inoltre, la capacità di trasmettere la malattia varia a seconda del genotipo

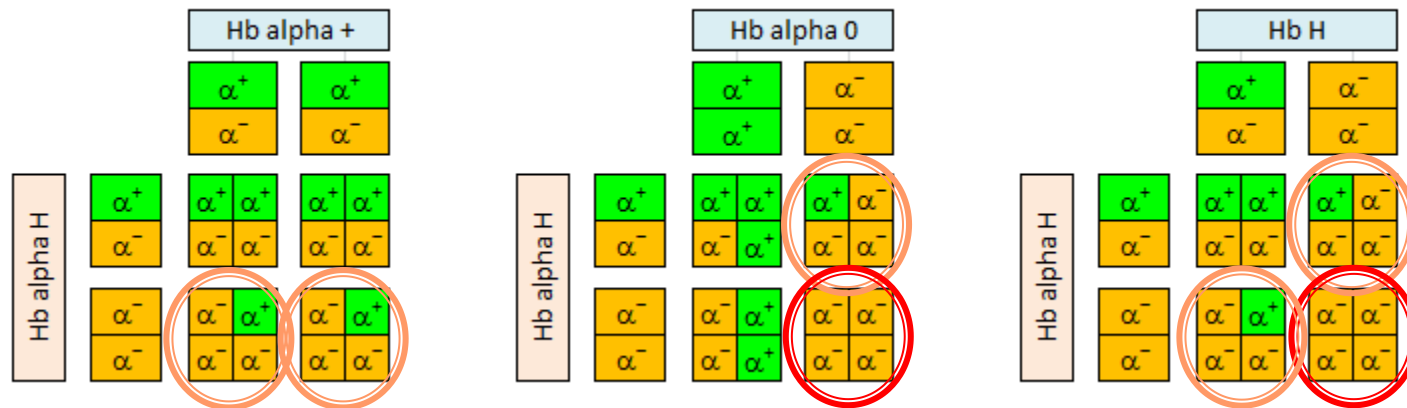


- Anche se gli individui **Hb  $\alpha^+$**  o **Hb  $\alpha^0$**  hanno entrambi due geni funzionanti, la loro capacità di trasmettere la malattia è diversa :
  - **Hb  $\alpha^0$** , non Hb  $\alpha^+$ , è in grado di trasmettere la malattia

# Alterazioni genetiche

## Talassemia *alpha*

Trasmissione della malattia quando un partner è affetto da **Hb H**



5 Hb H **FENOTIPO Hb H**

2 Barts **FENOTIPO BARTS**

4 Hb  $\alpha^0$

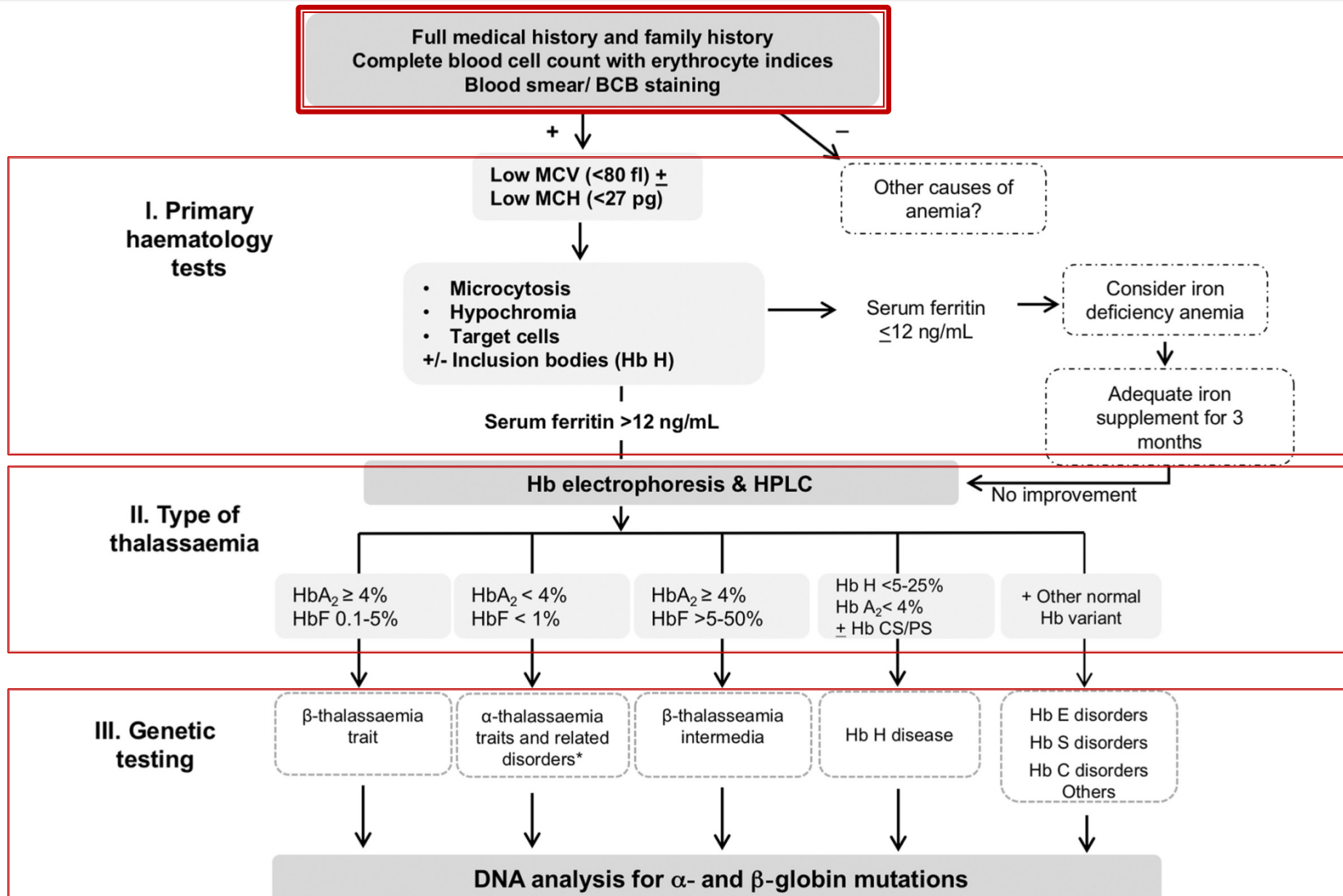
1 Hb  $\alpha^+$

# Diagnosi

- Diagnosi è tipicamente fatta tramite analisi qualitative e quantitative del sangue
- Analisi della composizione delle catene globiniche
- Tests genetici



# Diagnosi

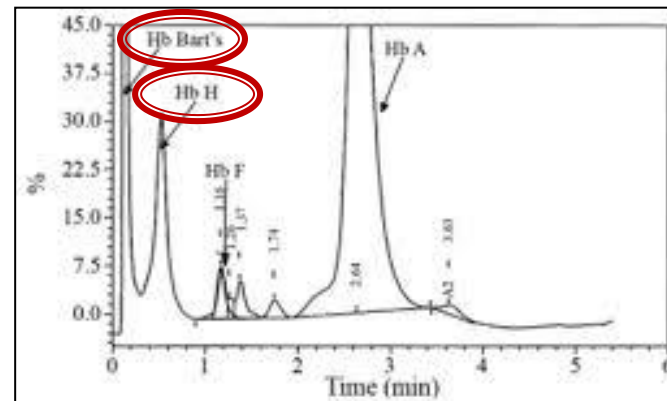


# Diagnosi: Analisi catene emoglobiniche

- L'analisi qualitativa e quantitativa dell'emoglobina (Hb) identifica la quantità e il tipo di Hb presente.
- Il genere di Hb nella talassemia  $\alpha$  varia a seconda del tipo di talassemia.
- I tipi di Hb più rilevanti per l' $\alpha$ -talassemia sono:



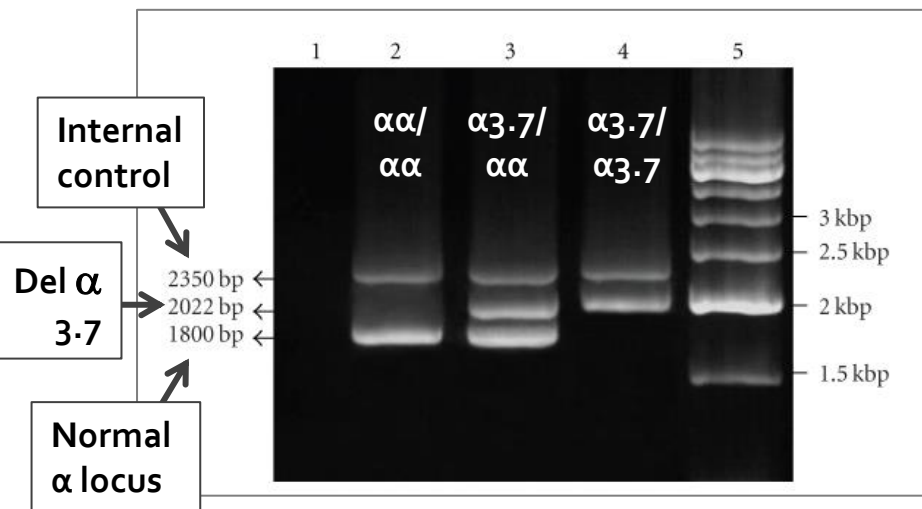
- Hemoglobin Barts (Hb Barts):  
**Four  $\gamma$ -globin chains ( $\gamma_4$ )**
- Hemoglobin H (HbH):  
**Four  $\beta$ -globin chains ( $\beta_4$ )**



# Diagnosi: Analisi genetica

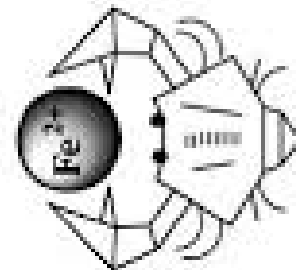


- Detection of alpha-thalassemia on agarose gel after **multiplex PCR**.
- **Lane 1:** DNA blank;
- **Lane 2:** normal control ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ) with a 2350 bp LIS1 internal control band and a 1800 bp  $\alpha$ 2-globin gene band;
- **Lane 3:** single  $\alpha$ -globin gene deletion carrier ( $-\alpha_{3.7}/\alpha\alpha$ ) with an internal control band, a 2022 bp deletion-specific band and an  $\alpha$ 2-globin gene band;
- **Lane 4:** individual homozygous for  $\alpha$ -globin gene deletion ( $-\alpha_{3.7}/-\alpha_{3.7}$ ) with an internal control band and a 2022 bp deletion-specific band;
- Lane 5 : 500 bp molecular weight marker



# Terapie e Management

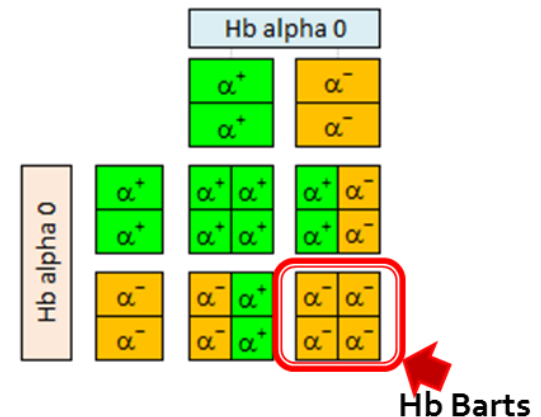
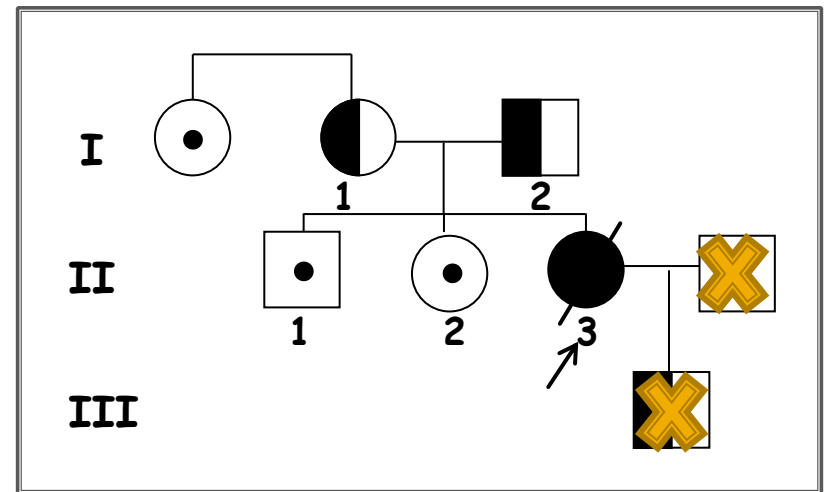
- La maggior parte delle persone con malattia da HbH sta clinicamente bene e sopravvive senza alcun trattamento.
- Richiedono valutazione ematologica ogni 6-12 mesi per determinare i livelli di emoglobina
- Occasionalmente possono essere necessarie trasfusioni di globuli rossi se il livello di emoglobina scende.
- Monitoraggio del carico di ferro con determinazione annuale della concentrazione sierica di ferritina in soggetti che sono stati trasfusi
- La terapia di chelazione del ferro può essere necessaria in soggetti con carico di ferro causato da trasfusioni di sangue .
- Altre eventuali complicazioni, come calcoli biliari o splenomegalia richiedono trattamento chirurgico.



analogia con le  
chele del granchio

# Counseling genetico

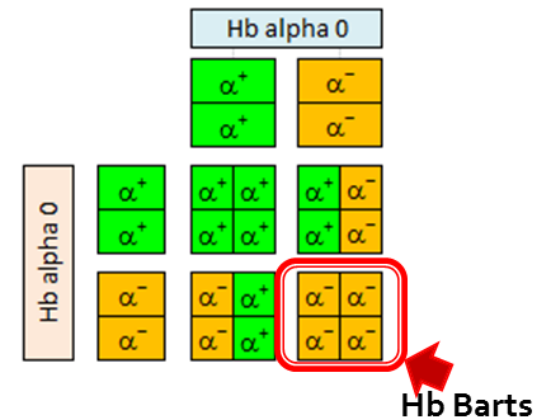
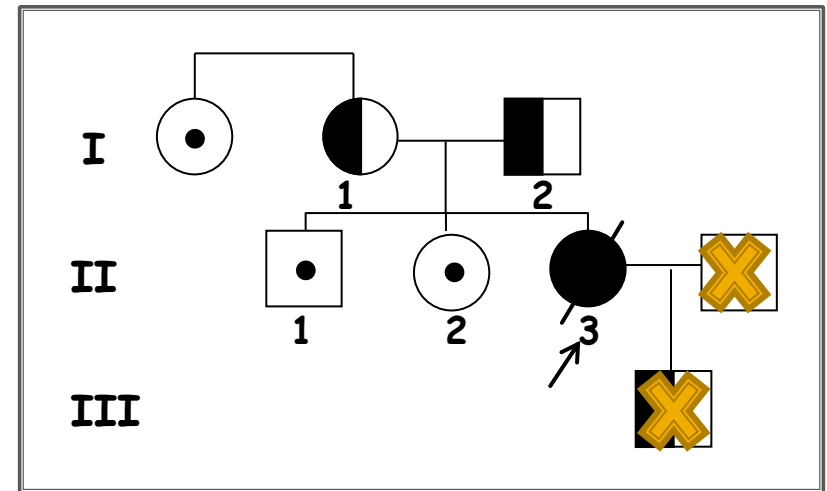
- **Genitori di un probando (Generazione I)**
  - I genitori di un bambino affetto da sindrome di Bart sono eterozigoti obbligati per il tratto  $\alpha^0$ : una delezione di due geni in cis ( $- - / \alpha\alpha$ ).
- **Fratelli di un probando (Generazione II)**
  - Al momento del concepimento, ogni fratello ha una probabilità del 25% di essere affetto, una probabilità del 50% di essere un portatore e una probabilità del 25% di essere non affetto.
- **Prole di un probando (Generazione III)**
  - La sindrome di Bart non è compatibile con la vita e la procreazione.
- **Altri membri della famiglia. (Generazione I)**
  - Ogni zio del probando ha un rischio del 50% di essere portatore di una variante  $\alpha$ -talassemica





# Counseling genetico

- **Genitori di un probando (Generazione I)**
  - I genitori di un bambino affetto da sindrome di Bart sono eterozigoti obbligati per il tratto  $\alpha^0$ : una delezione di due geni in cis ( $- - / \alpha\alpha$ ).
- **Fratelli di un probando (Generazione II)**
  - Al momento del concepimento, ogni fratello ha una probabilità del 25% di essere affetto, una probabilità del 50% di essere un portatore e una probabilità del 25% di essere non affetto.
- **Prole di un probando (Generazione III)**
  - La sindrome di Bart non è compatibile con la vita e la procreazione.
- Durante la gravidanza è possibile una **diagnosi prenatale**
- Alternativamente è possibile utilizzare approcci di procreazione medicalmente assistita per una **diagnosi preimpianto**



*FINE*