

Beta Talassemia

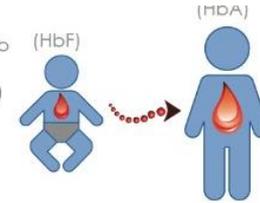
Talassemia *beta*: sintomatologia

La beta talassemia è classificata in due tipi a seconda della gravità dei sintomi:

(1) **talassemia major** (nota anche come morbo di Cooley o anemia mediterranea), la più grave; (2) **talassemia intermedia**, meno grave

- I sintomi della **talassemia major** compaiono entro i primi 2 anni di vita.
- Cambio di Hb > da HbF a HbA
- I bambini sviluppano
 - una grave anemia.
 - Non crescono al ritmo atteso
 - possono avere una milza, un fegato e un cuore ingrossati
 - le ossa possono essere deformate.
- Gli affetti necessitano di frequenti trasfusioni di sangue, che possono portare a un accumulo di ferro nel corpo, causando ulteriori problemi a milza, fegato e cuore.

Esordisce nel neonato al cambio della sintesi dell'emoglobina: da fetale (HbF) ad adulta (HbA)



<https://medz.it/>

- I segni e i sintomi della **talassemia intermedia** compaiono nella prima infanzia o successivamente.
- Le persone colpite presentano sintomi meno gravi e più sfumati rispetto alla talassemia major:
 - anemia da lieve a moderata
 - una crescita lenta
 - anomalie ossee

Alterazioni genetiche

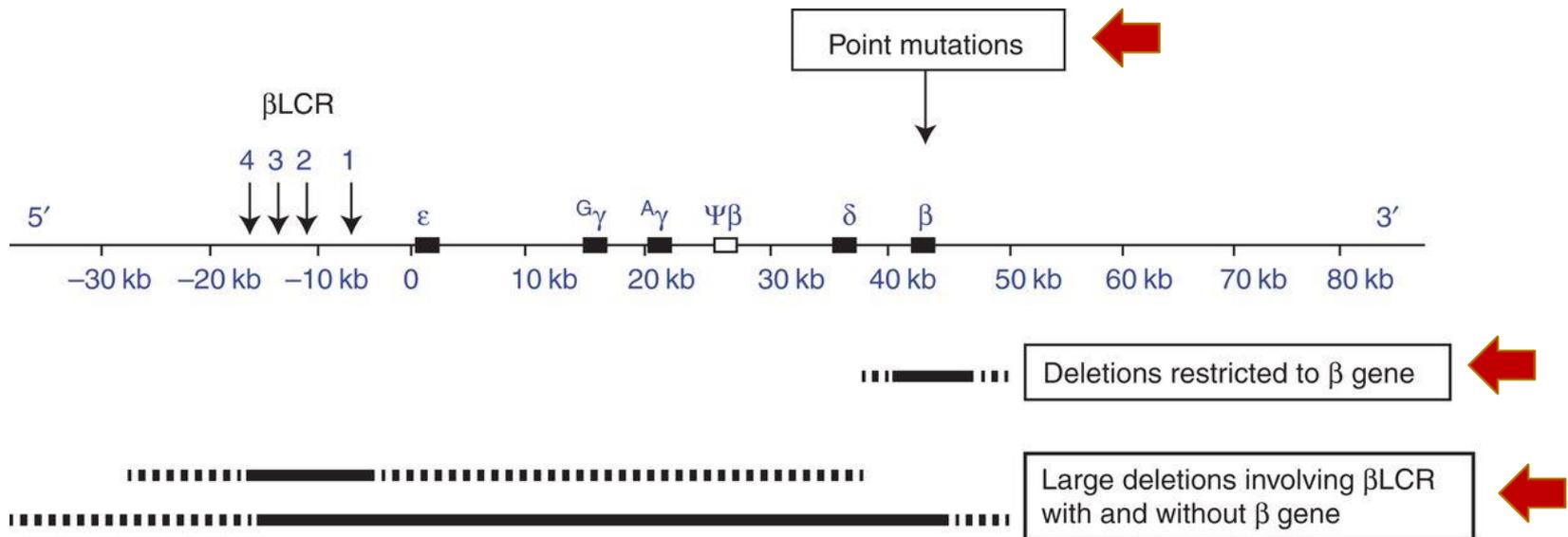
Talassemia *beta*

- Sono stati ora caratterizzati quasi 300 alleli β -talassemici (<http://globin.cse.psu.edu>).
 - la stragrande maggioranza delle talassemie β è causata da mutazioni che coinvolgono uno, o un numero limitato, di nucleotidi del gene β o le sue immediate regioni fiancheggianti
 - Ogni mutazione può avere effetti diversi sulla produzione di β globina
- In base agli effetti sulla produzione di β globina, le mutazioni si suddividono in:
 - **β^0** : si riferisce all'assenza di produzione di β globina. Quando i pazienti sono omozigoti per un gene della talassemia β^0 non possono creare normali catene β . >>> Talassemia MAJOR
 - **β^+** : indica una mutazione che presenta una produzione ridotta ma non assente di β globina. >>> Talassemia INTERMEDIA

Alterazioni genetiche

Talassemia *beta*

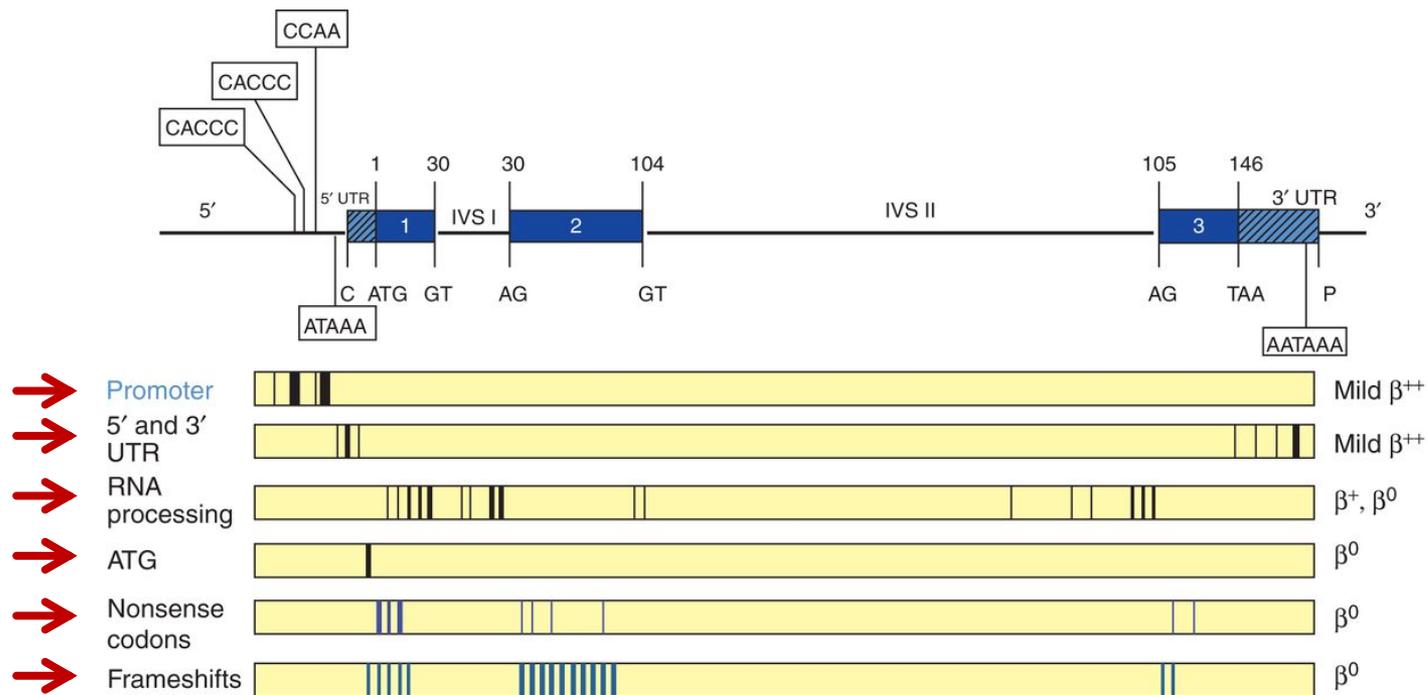
- Svariati tipi di mutazioni che colpiscono il gene della β -globina (*HBB*) sono responsabili dello sviluppo di beta-talassemia
- La maggior parte sono mutazioni puntiformi, ma sono state evidenziate anche delezioni che colpiscono il gene o regioni regolatorie (β -Locus Control Region) o ampie delezioni che coinvolgono molteplici geni



Alterazioni genetiche

Talassemia *beta*

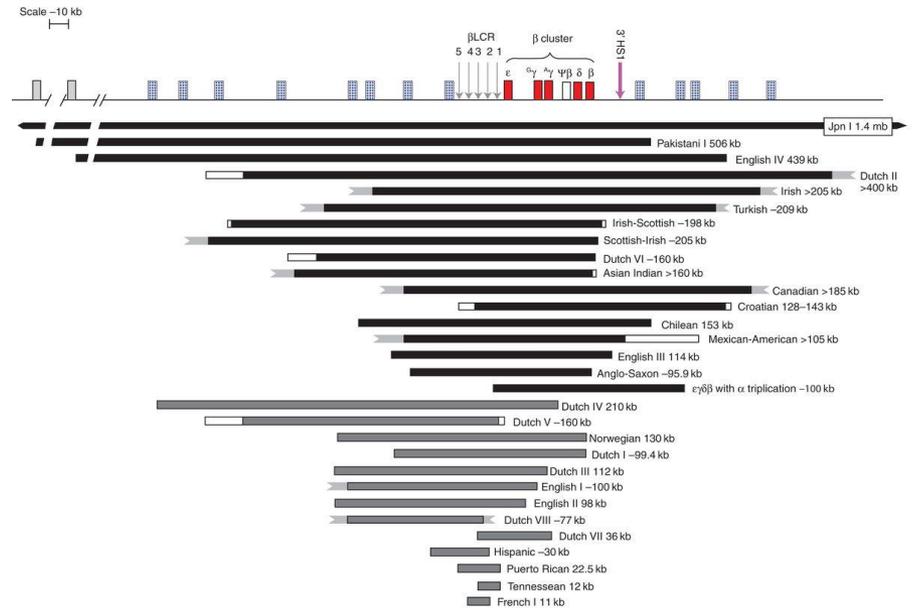
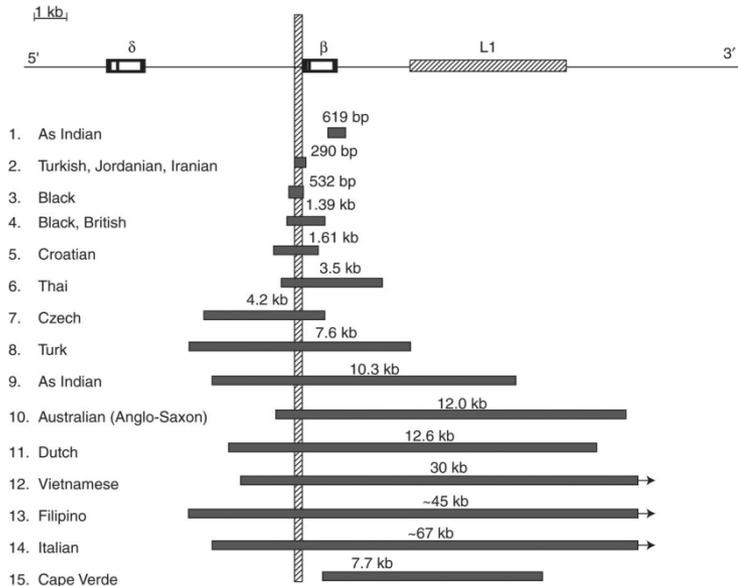
- Tipi di mutazioni puntiformi che colpiscono il gene *HBB* in beta-talassemia (per dettagli, vedi Swee Lay Thein. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011700)
- Questo tipo di mutazioni include la maggior parte degli alleli beta-talassemici



Alterazioni genetiche

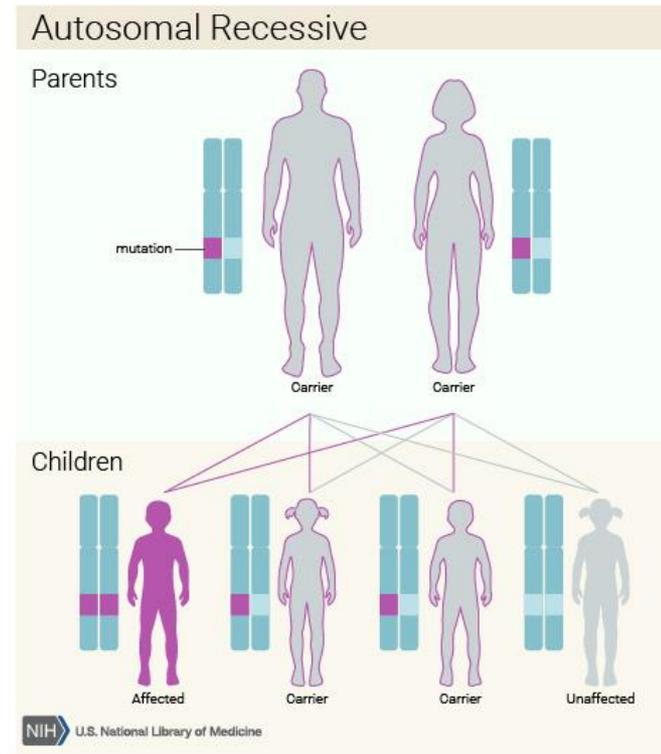
Talassemia *beta*

- In contrast con α -talassemia, la β -talassemia è raramente causata da delezioni, ad eccezione di:
 - un gruppo di delezioni ristrette al gene della β -globin
 - un gruppo di ampie delezioni che colpiscono la regione regolatoria β -LCR



Genetica

- Tutte le forme di talassemia presentano una trasmissione autosomica recessiva (AR)
- Esistono rare forme di β -talassemia a trasmissione autosomica dominante (AD)



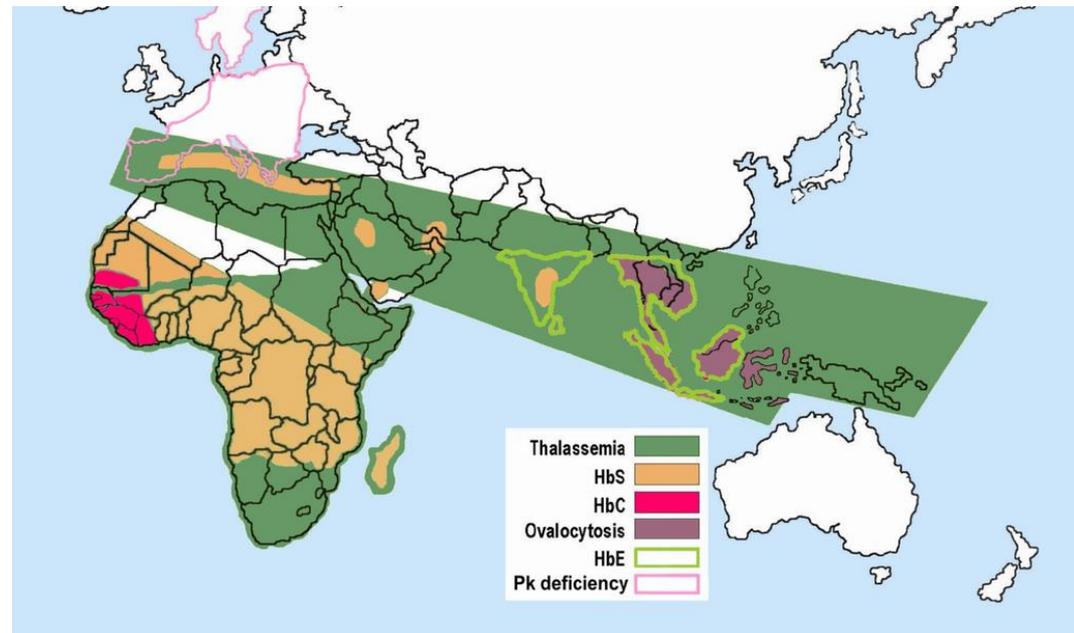
Emoglobinopatie: prevalenza ed epidemiologia

- 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.

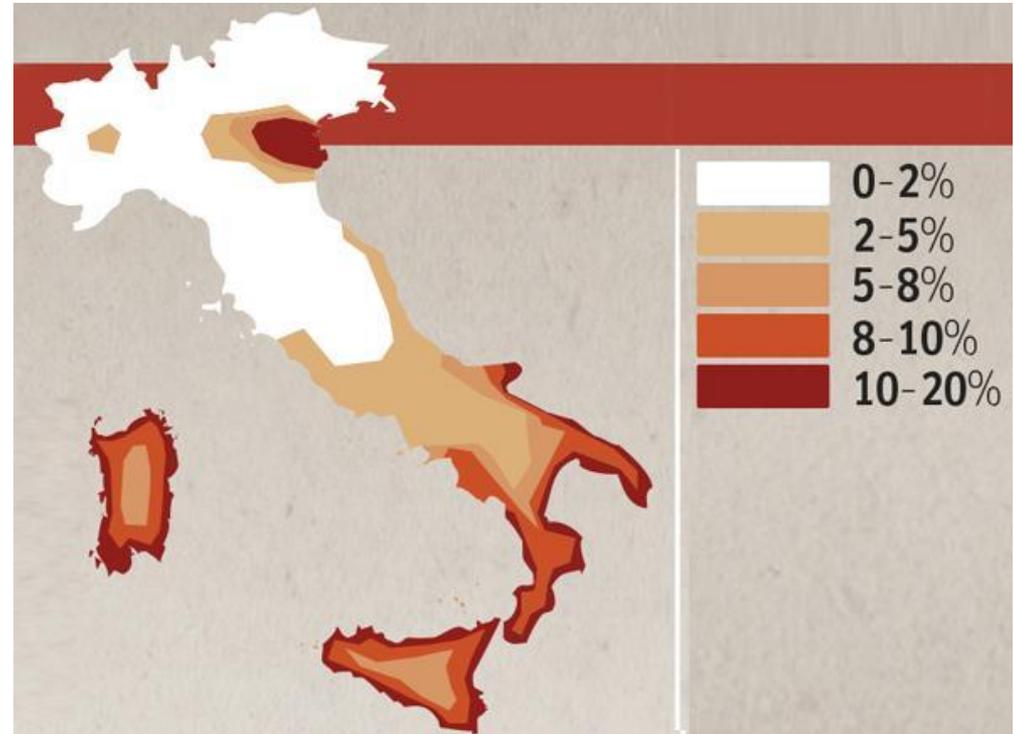
- La anemia falciforme colpisce milioni di persone in tutto il mondo. HbS è comune tra le persone i cui antenati vengono dall'Africa

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



Talassemia in Italia

- Circa 3 milioni di portatori sani > circa 1 ogni 20 individui
- Circa 7000 i pazienti talassemici,
- di cui 2700 in Sicilia e 1100 in Sardegna
- Anche Puglia ed il bacino del delta del Po sono regioni con alta prevalenza di soggetti portatori o affetti

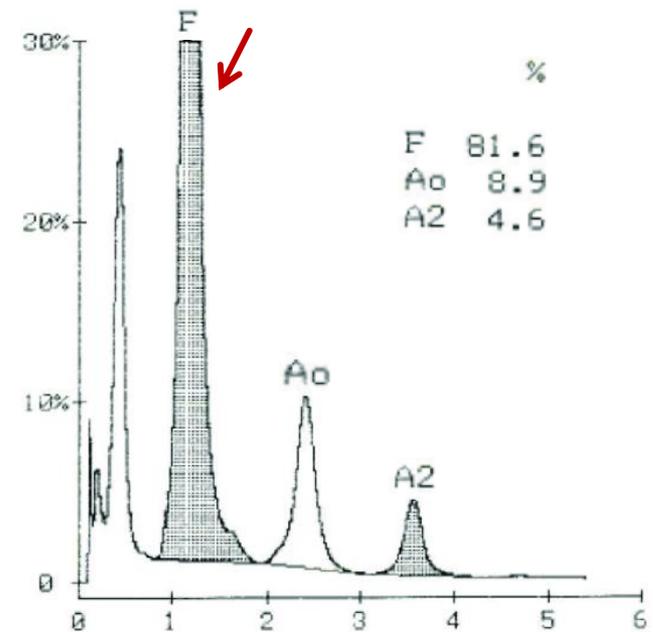


Diagnosi: sospetti clinici

- Sospetto di beta talassemia major avviene quando un neonato o bambino di età inferiore ai due anni presenta le seguenti caratteristiche cliniche:
 - *Grave anemia microcitica*
 - *Lieve ittero*
 - *epatosplenomegalia*
- Se non curati, i bambini affetti non crescono e presentano espansione del midollo osseo per compensare l'eritropoiesi inefficace.
- Diagnosi è tipicamente fatta tramite analisi del sangue
 - La dimensione dei globuli rossi (MCV da 89 a 50-70 fl)
 - Analisi della composizione delle catene globiniche
 - Tests genetici mediante sequenziamento del gene *HBB*

Diagnosi: composizione emoglobine

- In questa analisi di composizione delle catene globiniche è evidente un'anomala abbondanza di Hb F
- La frazione percentuale (81,6%) suggerisce trattarsi di un paziente omozigote β^+ o eterozigote composto β^+/β^0



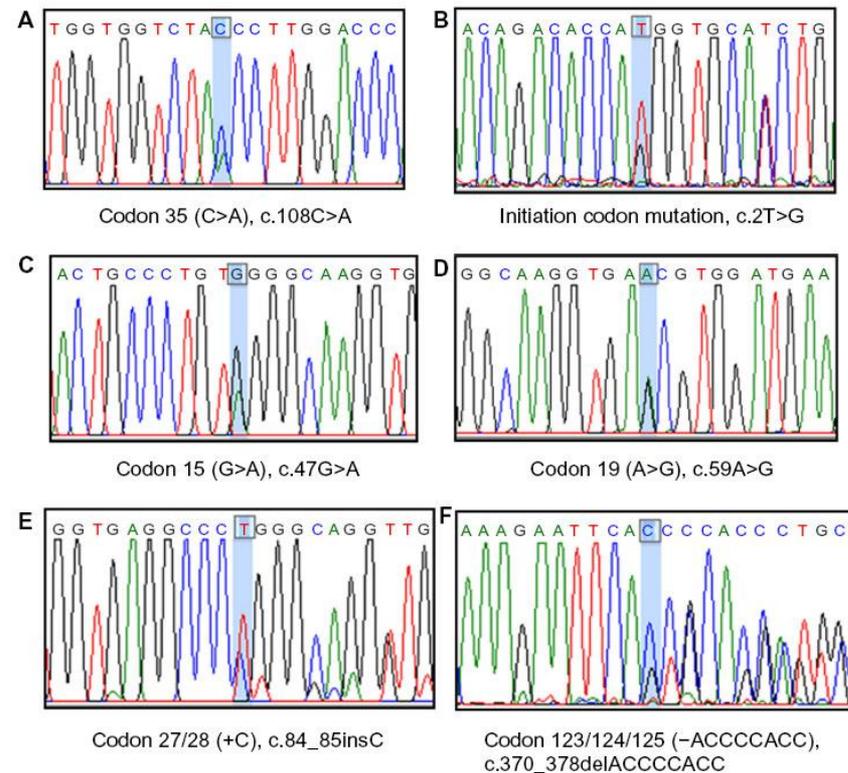
Hemoglobin Type	Normal	Carrier	Affected	
		β -Thal Minor	β^0 -Thal Homozygotes	β^+ -Thal Homozygotes or β^+/β^0 Compound Heterozygotes
HbA	96%-98%	92%-95%	0	10%-30%
HbF	<1%	0.5%-4%	95%-98%	70%-90% ←
HbA2	2%-3%	>3.5%	2%-5%	2%-5%

β^0 -thalassemia: complete absence of globin beta chain production

β^+ -thalassemia: variable degree of reduction of globin beta chain synthesis

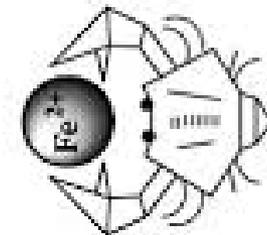
Diagnosi: indagini di genetica molecolare

- L'analisi della sequenza del gene *HBB*, codificante per la β globina conclude l'analisi diagnostica, portando al riconoscimento della mutazione causa della malattia
- Il risultato dell'analisi può trovare applicazione nell'indagine familiare su eventuali portatori
- Può anche trovare applicazione in indagini prenatali o preimpianto nel caso di ulteriori gravidanze

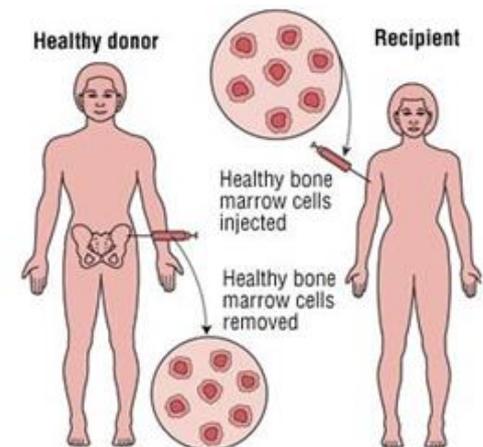


Terapie e Management

- I bambini affetti beta talassemia major richiedono regolari trasfusioni di sangue per tutta la vita
- I pazienti che ricevono frequenti trasfusioni di sangue vanno incontro ad un sovraccarico di ferro e possono sviluppare complicazioni, soprattutto alla milza.
- Il trattamento con chelanti del ferro (deferossamina, il deferiprone ed il chelante orale deferasirox), capaci di rimuovere il ferro nel sangue e nei tessuti, è necessario per evitare danni agli organi interni.
- Ciò ha permesso ai pazienti con talassemia major di vivere una vita lunga.
- Comportamenti personali indicati: limitare il consumo di carne, alimento ricco di ferro, e bere tè perché i tannini riducono l'assorbimento del ferro.
- Il trapianto di midollo osseo è l'unica cura risolutiva. È indicato per i pazienti con talassemia major.

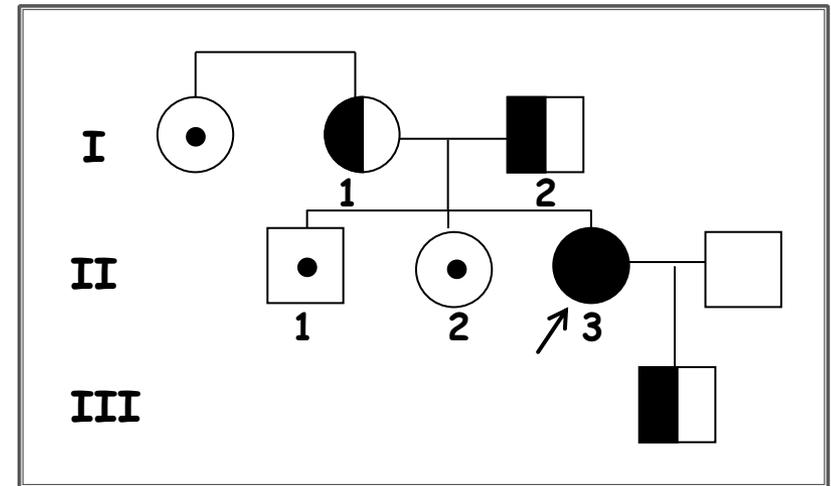


analogia con le
chela del granchio



Counseling genetico

- **Genitori di un probando (Generazione I)**
 - I genitori di un bambino affetto sono eterozigoti obbligati e pertanto portano una singola copia di una variante patogena HBB.
- **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.
 - Gli eterozigoti (portatori) sono clinicamente asintomatici ma a volte leggermente anemici, spesso indicati con talassemia minore
- **Prole di un probando (Generazione III)**
 - La prole di un individuo con β -talassemia sono eterozigoti obbligati (portatori) per una variante patogena in HBB.



- **Altri membri della famiglia. (Generazione I)**
 - Ogni zio del probando ha un rischio del 50% di essere portatore di una variante patogena HBB.

FINE