



**LINEE GUIDA
PER LA PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO
DELLE COMPLICANZE DELLA TALASSEMIA**

A cura della commissione di Studio per la prevenzione e la terapia
Delle complicanze della talassemia

Coordinatori scientifici: G. Fiorelli (Milano), C. Vullo (Ferrara)

Responsabili del coordinamento per la Fondazione "L. Giambrone" :
A. Di Todaro (337-350003), A. Iacono (337-678487)

** 1999 **



LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA NEL PAZIENTE TALASSEMICO

A cura della Commissione di Studio per la prevenzione e la terapia delle
complicanze della talassemia.

Gruppo di lavoro
“CARDIOPATIA NEL PAZIENTE TALASSEMICO”
Coordinatori scientifici: G. Fiorelli (Milano), C. Vullo (Ferrara)

E. Chiappa (Torino)
C. Cinque (Napoli)
G. Derchi (Genova)
M. Mayer (Napoli)
L. Mancuso (Palermo)
R. Manfredini (Milano)
F. Sau (Cagliari)
L. Sernesi (Milano)

Responsabili del coordinamento: A. Di Todaro (0337-350003), A. Iacono
(0337-678487)

** 1999 **



INTRODUZIONE

La terapia ferrochelante con infusione sottocutanea di Desferoxamina ha decisamente migliorato la sopravvivenza dei pazienti affetti da talassemia major (Zurlo, 1989) (Olivieri, 1997) Tuttavia la cardiopatia rappresenta ancora in questi pazienti la più frequente causa di morbilità e mortalità. Lo stato di anemia cronica ed il sovraccarico di ferro secondario alla terapia trasfusionale sono i principali fattori coinvolti nell'eziopatogenesi della cardiopatia, ma è probabile che anche fenomeni infettivi come pericarditi e miocarditi possano avere un ruolo nell'insorgenza di tale complicanza nel paziente talassemico (Kremastinos, 1995).

Spesso la cardiopatia diviene clinicamente evidente solo quando la funzione ventricolare è compromessa o quando compaiono aritmie sintomatiche. Dopo la comparsa di segni clinici, l'evoluzione può essere rapida fino a portare a volte a scompenso cardiaco refrattario (Ehlers, 1980) (Engle, 1984).

La diagnosi di scompenso cardiaco secondo le Linee Guida della Società Europea di cardiologia si basa su di un criterio di valutazione clinica che si avvale della storia clinica, dell'esame fisico e di appropriate indagini strumentali (The Task Force on Heart Failure of E.S.C.,1995).

Criteri per la definizione di scompenso cardiaco secondo la Task Force della E.S.C.

- 1) Sintomi di scompenso cardiaco (a riposo o sotto sforzo)
- 2) Segni obiettivi di disfunzione cardiaca (a riposo)
- 3) Risposta alla terapia (in caso di diagnosi dubbia)

N. B. : i criteri 1 e 2 sono indispensabili

Per tali motivi è indispensabile effettuare un follow-up accurato dei pazienti affetti da talassemia major ed intermedia anche in assenza di segni clinici. Ciò permette di individuare tempestivamente eventuali alterazioni della funzione cardiaca ed iniziare per tempo un'opportuna terapia.

VALUTAZIONE CARDIOLOGICA NEL PAZIENTE TALASSEMICO

Tutti i pazienti con talassemia major ed intermedia, anche in assenza di segni clinici di cardiopatia, devono essere sottoposti periodicamente ad esami di laboratorio e strumentali per il monitoraggio della situazione cardiologica.

ESAMI DI LABORATORIO

1. Funzionalità renale ed elettroliti (azotemia, creatininemia, creatinina clearance, sodiemia, potassiemia, calcemia, fosforemia, magnesiemia)
2. Stato del ferro (sideremia, transferrinemia, saturazione della transferrina, ferritina sierica, sideruria)
3. Coagulazione
4. Funzionalità ghiandole endocrine (tiroide, paratiroidi, pancreas e gonadi)

Conservare un campione di siero per eventuale valutazione retrospettiva della sierologia virale (in caso di miocardite, ecc.)



ESAMI STRUMENTALI

1. ECG	ogni 6 mesi
2. ECG DINAMICO sec. Holter	ogni 1-2 anni
3. ECOCARDIOGRAMMA	ogni anno
4. RX TORACE	ogni 2 anni
5. PROVA DA SFORZO (con consumo di O ₂)	ogni 2 anni
6. SPIROMETRIA	ogni 2 anni

NOTE

1. ECG: Nel 70% circa dei pazienti talassemici adulti si riscontrano all'ECG alterazioni della ripolarizzazione che non sono sempre facilmente interpretabili. Il rilievo di tali alterazioni al primo controllo o la loro comparsa durante il follow-up costituisce una indicazione a effettuare controlli laboratoristici ed ecocardiografici per l'interpretazione del loro reale significato.
2. ECG DINAMICO: Nei pazienti talassemici non è raro il riscontro di aritmie all'esame Holter, peraltro da inquadrare nel contesto clinico (vedi paragrafo aritmie).
3. ECOCARDIOGRAMMA: Rappresenta un esame di particolare importanza nel follow-up del paziente talassemico per il fatto che permette di documentare iniziali alterazioni cardiache in assenza di segni clinici.

Una corretta valutazione ecocardiografica deve comprendere:

- Diametro telediastolico del ventricolo sinistro (Dtd)
- Diametro telesistolico del ventricolo sinistro (Dts)
- Diametro dell'atrio sinistro
- Dimensioni del ventricolo destro
- Frazione di eiezione del ventricolo sinistro

Inoltre, dal momento che nel paziente talassemico è frequente una alterazione a carico delle camere destre, è importante una valutazione della funzionalità del ventricolo destro. Poiché non è possibile misurare la frazione di eiezione con la metodica utilizzata per il ventricolo sinistro, è opportuno valutare il rapporto area telediastolica Vdx/ area telesistolica Vdx in 4 camere apicali (bibliografia utile per sviluppare l'argomento: Kaul, 1984; Hinderliter, 1997).

4. RX TORACE: Da utilizzare per la valutazione dei campi polmonari e comunque su indicazione clinica.
5. TEST DA SFORZO: Nella valutazione della capacità di lavoro (Watts totali, durata in sec., consumo di ossigeno, soglia anaerobica) e della eventuale risposta aritmica o/e ipotensiva allo sforzo.
6. SPIROMETRIA: Valutazione basale e nel tempo dei parametri ventilatori.

N.B. Il "timing" degli esami strumentali segue comunque l'andamento clinico del paziente essendo inteso a cogliere le variazioni dello stato di salute.



VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE TALASSEMICO CON EVIDENZA STRUMENTALE O CLINICA DI CARDIOPATIA

FUNZIONE SISTOLICA VENTRICOLARE SINISTRA

- a) Quando sono presenti alterazioni segmentarie della cinetica parietale e/o ingrandimenti del V_{sx} (diametro telediastolico /Sup.corp.>33mm/m²), con frazione di eiezione conservata, senza segni clinici nel tempo, in modo da poter intervenire tempestivamente in caso di peggioramento.
- b) Se in pazienti asintomatici la frazione di eiezione si riduce al di sotto del 50%, potrebbe essere opportuno iniziare una terapia con un ACE- inibitore. Questo va somministrato inizialmente a dosi basse e aumentato progressivamente fino alla massima dose tollerata (tale trattamento è ampiamente supportato dai dati di letteratura nella popolazione generale, ma in fase di validazione nella popolazione talassemica) (The SOLVD Investigator, 1992) (Vecchio, 1995).
- c) Se in pazienti asintomatici si osserva un aumento dei diametri delle camere cardiache, è necessario riconsiderare attentamente il regime trasfusionale, poiché incrementi dei diametri delle camere cardiache si osservano talvolta in pazienti non sufficientemente trasfusi (con emoglobine pretrasfusionali minori di 9,5 g/dl). Tali pazienti, comunque, vanno più strettamente monitorati.
- d) Nel caso in cui, durante il trattamento, si osservino:
- In un trend in peggioramento dei parametri ecocardiografici (soprattutto in presenza di un aumento del diametro atriale con indice atriale sinistro maggiore di 24mm/m² e una ulteriore riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro),
1. la comparsa di aritmie sopraventricolari ripetitive,
 2. l'insorgenza di sintomi clinici,
- è consigliabile iniziare una terapia combinata con ACE inibitore più digitale e/o diuretico, essendo i segni sopradescritti indice di aumentate pressioni endocavitarie.
- Se il paziente manifesta segni clinici di scompenso cardiaco deve essere necessariamente ospedalizzato. E' importante escludere, per quanto possibile, eventuali cause scatenanti. A tale proposito, in questi pazienti, una particolare attenzione va posta nei confronti delle infezioni con tropismo cardiaco che possono essere responsabili di pericarditi, endocarditi e miocarditi (vedi riferimento allo stoccaggio dei campioni di siero per la determinazione del titolo anticorpale antivirus pericardio- e miocardio- tropi).
L'approccio terapeutico allo scompenso cardiaco nel paziente talassemico non differisce da quello comunemente accettato (Colin, 1996) (Guidelines for the evaluation and management of heart failure, 1995).

Alcune situazioni sono particolari nel paziente talassemico e meritano di essere sottolineate:

- 1) Il dosaggio ottimale della digitale deve essere fatto con cura particolare e attraverso frequenti dosaggi della digossinemia serica. I giovani pazienti con talassemia hanno una ridotta massa corporea e richiedono nella norma minori dosi di digitale. Tuttavia in molti pazienti che assumono "normali" dosi di digitale si osservano livelli di digossinemia persistentemente bassi. La coesistenza di alterazioni endocrine quali distiroidismo ed ipoparatiroidismo influenza inoltre l'emivita della digitale così come la risposta degli organi bersaglio.



- 2) L'utilizzo del diuretico è da riservare alle situazioni cliniche di evidente ritenzione idrica e quando possibile iniziare con un farmaco risparmiatore di potassio, vuoi per il minor effetto sulla volemia che per la minor interferenza sulla omeostasi elettrolitica.

ARITMIE

Nei pazienti talassemici non è raro il riscontro all'esame Holter.

- Le extrasistoli ventricolari o sopraventricolari asistomatiche non richiedono alcun trattamento, anche se frequenti. Esse devono essere trattate solo se gravemente sistomatiche, nel contesto della cardiopatia di base.
- La fibrillazione atriale, il flutter e la tachicardia parossistica sopraventricolare vanno trattate secondo gli schemi tradizionali.

La tachicardia ventricolare non sostenuta, cioè di durata < 30 secondi, quando è asistomatica e si presenta in pazienti senza disfunzione del ventricolo sinistro non richiede un trattamento farmacologico; è comunque importante ripetere un Holter a breve. In presenza di sintomi e/o di disfunzione ventricolare sinistra è invece opportuno iniziare una terapia con farmaci a basso effetto inotropo negativo quali l'amiodarone, previa valutazione di base della funzione tiroidea ed il suo controllo nel tempo.

- La tachicardia ventricolare sostenuta deve sempre essere trattata, preferibilmente con la somministrazione di amiodarone.
- I defibrillatori cardiovertitori impiantabili, a tutt'oggi, non hanno dimostrato di aumentare la sopravvivenza. Solo in pazienti in classe funzionale I e II NYHA risultano superiori all'amiodarone.

CHELAZIONE INTENSIVA

In letteratura sono stati riportati alcuni casi di regressione di scompenso cardiaco in corso di chelazione intensiva con Desferoxamina per via endovenosa. Anche se la reale efficacia di tale pratica deve ancora essere provata, essa può essere utilizzata in pazienti con scompenso cardiaco che presentino valori di ferritina sierica superiori a 2000 ng/ml (che sono indice di una cattiva chelazione); tuttavia la dose giornaliera somministrata non deve superare i 100/mg/Kg/die per evitare i possibili effetti tossici (Rahko, 1986).

Nei casi con severo sovraccarico, ridotta compliance alla terapia ferrochelante e presenza di cardiopatia, può essere preso in considerazione l'impianto di un pozzetto per l'infusione continua venosa del chelante. Questa scelta non è tuttavia priva di rischi essendo stati segnalati casi di trombosi locale e di sepsi e pertanto si consiglia di intraprendere una terapia anticoagulante e di effettuare regolari controlli della coagulazione.

BIBLIOGRAFIA

Cohn JN. "The Management of Chronic Heart Failure". New England Journal of Medicine. 1996; 335:490-498.

Ehlers K, Levin A, Markenson A et al. "longitudinal study of cardiac function thalassemia major". Annals of New York Academy of Science. 1980; 344:397-404.

Engie M, Erlandson M, Smith C. "Late cardiac complication of chronic severe refractory anemia with hemochromatosis". Circulation. 1984; 30:698-705.



Hinderliter AL et al for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. "Effects of Long-term infusion of Prostacyclin on Echocardiographic Measures of Right Ventricular Structure and Function in Primary Pulmonary Hypertension". *Circulation*. 1997; 95:1479-1486.

Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. "Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography". *American Heart Journal*. 1984; 107:526-531.

Kremastinos D, Tiniakos G, Theodorakis G et al. "Myocarditis in beta-thalassemia major. A cause of heart failure". *Circulation*. 1995; 91:66-71.

Olivieri NF, Brittenham GM. "Iron chelating therapy and the treatment of Thalassemia". *Blood*. 1997; 3:739-761.

Rahko P, salerni R, Uretsky B. "Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload". *Journal of American College of Cardiology*. 1986; 8:436-440.

Vecchio C, Derchi G. "Management of cardiac Complication in Patients with Thalassemia Major". *Seminars in Hematology*. 1985; Vol 32, No4;: 288-296.

Zurlo MG, De Stefano P, borgna-Pignatti C, Di Palma A'Piga A'Melevendi C, Di Gragorio F, Burattini MG, Terzoli S. "Survival and causes of death in thalassemia major". *Lancet*. 1989; 2:27-30.

Guidelines for the evaluation and management of heart failure: report of American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*. 1995; 92:2764-84.

The SOLVD Investigators. "Effects of the enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction". *New England Journal of Medicine*. 1992; 327:685-691.

The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. "Guidelines for the diagnosis of heart failure". *European Heart Journal*. 1995; 16,741.



LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE ENDOCRINE NEL PAZIENTE TALASSEMICA

A cura della Commissione di Studio per la prevenzione e la terapia
Delle complicanze della talassemia

Gruppo di lavoro
“ENDOCRINOPATIE NEL PAZIENTE TALASSEMICO”
Coordinatori scientifici: G. Fiorelli (Milano), C. Vullo (Ferrara)

M. Caruso Nicoletti (Catania)
L. Cavallo (Bari)
M. Cisternino (Pavia)
L. Danesi (Milano)
C. De Sanctis (Torino)
V. De Sanctis (Ferrara)
C. Pintor (Cagliari)
D. Ruggiero (Tricase-Lecce)

Responsabili del coordinamento: A. Di Todaro (0337-350003), A. Iacono
(0337-678487)

** 1999 **



BASSA STATURA (<DEL 3° CENTILE) O RIDOTTA VELOCITA' DI CRESCITA STATURALE /ANNO (<AL 10 CENTILE PER ETA')

Cause

1. Deficit di GH
2. Ipotiroidismo
3. Anemia
4. Ipersplenismo
5. Epatopatia cronica
6. Tossicità da Desferrioxamina
7. Ritardo puberale o ipogonadismo

Valutazione auxologica

1. Misurazione della statura in piedi
2. Misurazione della statura seduta
3. Controllo del peso corporeo
4. Valutazione dello sviluppo puberale

Calcolare

1. Velocità di crescita staturale / anno (cm)
2. Dose di Desferrioxamina somministrata/Kg e frequenza delle somministrazioni
3. Il consumo di sangue

Indagini di laboratorio

Dovranno essere effettuate in tutti i casi di:

1. Bassa statura
2. Ridotta velocità di crescita staturale/anno (<10° centile per l'età)
3. Sproporzione tra il segmento superiore e inferiori

Diagnostica

1. Esami di screening e ferritinemia
2. Rx mano e ginocchia per valutazione età ossea e per escludere lesioni simil rachitiche da Desferrioxamina
3. Determinazione di AGA o EMA e delle immunoglobuline
4. Funzionalità tiroidea
5. Valutazione dell'asse GH-IGF1
6. Nei maschi di età superiore a 14 anni: LH, FSH, testosterone Nelle femmine LH, FSH e 17 Bestradiolo



Interpretazione dei risultati

1. E' opportuno discutere i risultati degli esami ormonali con l'endocrinologo
2. Le radiografie della mano e delle ginocchia dovranno essere valutate da un radiologo o "esperto" di lesioni ossee nella talassemia (il Dott. De Santis è disponibile per una valutazione delle radiografie).

Terapia

1. Un eventuale trattamento con GH o steroidi sessuali dovrà essere discusso con l'endocrinologo
2. Se è presente una tossicità da Desferrioxamina, ridurre la dose del farmaco o passare ad un trattamento con Deferiprone (L1)

IPOTIROIDISMO PRIMARIO

Cause

1. Emosiderosi
2. Cattivo controllo metabolico nei pazienti diabetici
3. Aumento della TBG secondario alla epatopatia cronica

Pazienti da studiare

Talassemi di età superiore a 12 anni

Valutazione diagnostica

1. Peso e statura
2. Età ossea
3. Determinazione FT4 e TSH
4. Se FT4 normale /basso e TSH normale/lievemente alterato effettuare TRH test

Terapia

1. Ipotiroidismo conclamato: L-tiroxina 100ug/m²/die, per via orale
2. Ipotiroidismo preclinico o compensato: intensificare la terapia chelante, eventualmente utilizzare piccole dosi di L-tiroxina



IPOPARIROIIDISMO

Cause

1. Emosiderosi

Clinica

1. Spesso assente
2. Possono essere presenti i segni di tetania latente: S. di Chwosteck, S. di Trousseau
3. Crisi convulsive
4. Tetania, parestesie

Diagnosi

Effettuare un dosaggio del:

1. PTN (norm. - ↓)
2. Calcemia (↓)
3. Fosforemia (↑↑)
4. Calcuria (↓)
5. Fosfaturia (↓)
6. ECG (QT allungato)

Pazienti da studiare

1. Valutare il metabolismo Ca/P in tutti i pazienti talassemici di età superiore ai 12 anni 1 volta all'anno

Terapia

1. Vitamina D (Rocaltrol)
2. E' consigliabile una valutazione endocrinologica

ALTERAZIONI DELLA TOLLERANZA GLUCIDICA

Cause

1. Emosiderosi
2. Epatite croniche
3. Infezioni virali
4. Familiarità diabetica

Pazientu da studiare

Talassemia major di età superiore agli 11 anni, con frequenza semestrale o annuale

Valutazione diagnostica



1. Escludere la presenza di una eventuale glicosuria
2. Controllare la glicemia prima e dopo due ore dal pasto
3. Curva da carico orale di glucosio
Dose: 1.75gr/Kg peso ideale
Prelievi: 0, 30, 60, 90 e 120 con dosaggio glicemia ed insulina a tutti i tempi.

Interpretazione dei risultati

1. Se la glicemia basale, in più di un'occasione risulta superiore ai 140 mg/dl, la diagnosi è il diabete
2. Per l'interpretazione dei risultati dopo carico orale di glucosio, fare riferimento ai criteri della Diabetes Data Group o della WHO

RITARDO PUBERALE /IPOGONADISMO

Cause

1. Ritardata maturazione dell'asse ipotalamo- ipofisi- gonadi (IIG)
2. Alterazione dall'asse IIG da emosiderosi
3. Malattie epatiche croniche

Pazienti da studiare

- Femmine > 13 ani
- Maschi > 14 anni

Con assenza di sviluppo puberale od arresto della maturazione puberale

Diagnostica

1. GnRH test
2. HCG test
3. FT4 – TSH
4. AGA – EMA
5. Rx mano per età ossea

Se la risposta delle gonadotropine dopo GnRH test risulta bassa o assente è indicata una consulenza endocrinologica. Se la diagnostica risulterà nella norma è opportuno assicurare il paziente ed è sufficiente rivederlo con frequenza semestrale allo scopo di valutare la comparsa o meno di iniziali segni di pubertà. Se il paziente rimane prepubere o la pubertà non procede, inviare il paziente all'endocrinologo.

INTRODUZIONE DELLA SPERMATOGENESI O DELL'OVULAZIONE

In tutti i casi è necessario inviare il paziente per consulenza ad un centro esperto per i problemi endocrinologici nella talassemia.



OSTEOPENIA /OSTEOPOROSI

Pazienti da studiare

1. Ipogonadici
2. Diabetici
3. Ipotiroidici
4. Ipoparatiroidici
5. Sintomatologia dolorosa

Valutazione

1. Dexa della colonna lombare
2. Valutazione dei markers ematici ed urinari di apposizione e riassorbimento osseo

Terapia

Non esistono protocolli ben codificati per il trattamento terapeutico.

Dovranno essere considerati:

1. Valutazione Hb pre – trasfusionale
2. Supplementazione di calcio per via orale
3. Terapia sostitutiva con steroidi sessuali, nei pazienti con ipogonadismo primitivo o secondario
4. Bifosfonati



LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLA EPATOPATIA NEL PAZIENTE TALASSEMICO

A cura della Commissione di Studio per la prevenzione e la terapia
Delle complicanze della talassemia

Gruppo di lavoro
“EPATOPATIA NEL PAZIENTE TALASSEMICO”

Coordinatori scientifici: **G. Fiorelli** (Milano), **C. Vullo** (Ferrara)

E. Angelucci (Pesaro)
D. Bacca (Casarano- Lecce)
M. D. Cappellini (Milano)
S. De Virgiliis (Cagliari)
V. Di Marco (Palermo)
S. Fargion (Milano)
A. Filosa (Napoli)
M. Gamberini (Ferrara)
A. Piga (Torino)
A. Vania (Roma)

Responsabili del coordinamento: **A. Di Todaro** (0337-350003), **A. Iacono**
(0337-678487)

**** 1999 ****



LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLE EPATOPATIE CRONICHE NEI PAZIENTI TALASSEMICI

1. PREMESSA

Negli ultimi due decenni la corretta applicazione della terapia trasfusionale e ferrochelante ha determinato un aumento della sopravvivenza e il miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da talassemia major. Parallelamente sono emerse delle patologie secondarie che a lungo termine possono modificare la loro aspettativa e qualità di vita. La diagnosi e la terapia delle epatopatie croniche, sia per il ruolo centrale del fegato nel metabolismo del ferro che per le importanti scoperte in campo virologico che si sono susseguite nell'ultimo decennio, sono due importanti aspetti di questa problematica.

Il danno epatico cronico nel paziente talassemico è il risultato di un processo multifattoriale in cui hanno un ruolo principale l'accumulo di ferro e le infezioni croniche di virus trasmessi con le trasfusioni di sangue, ma a cui possono anche partecipare l'accumulo di endotossine o di altri metalli, le alterazioni immunologiche e la suscettibilità genetica dei singoli soggetti, la carenza di vitamine e di sostanze antiossidanti (Congia 1996, Livrea 1997).

E' noto l'effetto fibrogenico del sovraccarico di ferro e una correlazione tra concentrazione intraepatica del ferro e sviluppo di cirrosi, diabete e malattie cardiache è stata dimostrata nei pazienti con emocromatosi genetica (Adams 1997, Basset 1986). La formazione e la progressione della fibrosi epatica può essere condizionata e aggravata da concause e tra queste la più comune è l'infezione da virus epatotropi. Il 60-80% dei pazienti con talassemia major sono positivi per gli anticorpi anti-HCV che sono segno di infezione da virus dell'epatite C (HCV) e il 6% circa risulta positivo per l'HbsAg, che esprime un'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV).

Una corretta diagnosi del danno epatico nei pazienti talassemici può, primariamente, aiutare nelle scelte terapeutiche (tipo, dosi e regime della terapia ferrochelante e/o l'eventuale scelta di una terapia antivirale), ma ha anche dei risvolti prognostici (rischio di complicanze e di rigetto del trapianto di midollo osseo, rischio di sviluppo di cirrosi epatica e di epatocarcinoma, severa siderosi di altri organi).

L'iter diagnostico, le scelte terapeutiche e la valutazione dell'efficacia delle terapie in questo gruppo di pazienti sono sostanzialmente diversi rispetto ai pazienti adulti non talassemici con malattie croniche di fegato e pertanto bisogna tener conto di alcuni aspetti peculiari.

2. DIAGNOSI DELL'EPATOPATIE CRONICHE

Nella formulazione della diagnosi dell'epatopatie croniche nei pazienti talassemici bisogna valutare il danno da sovraccarico di ferro causato dalle infezioni vitali croniche.

A) Esami di laboratorio

Oltre ai comuni parametri di laboratorio che esprimono un danno epatico cronico (valori di transaminasi, fosfatasi alcalina, gamma-GT, gamma-globuline, coagulazione) è necessario valutare i parametri biochimici di sovraccarico marziale e i markers sierologici di infezione e di replicazione dei virus epatotropi. Il dosaggio dei livelli sierici della ferritina rimane l'esame più semplice per valutare l'accumulo di ferro. E' stata dimostrata una buona correlazione tra i livelli sierici di ferritina e concentrazione intraepatica di ferro (LIC) nei pazienti con talassemia major (Angelucci 1995, Di Marco 1997).



Nei pazienti anti-HCV positivi è indispensabile la **determinazione qualitativa dell'HCV-RNA** (test in PCR) perché solo il 50% dei soggetti con anti-HCV positivo risulta positivo anche per l'HCV-RNA.

In particolare l'HCV-RNA risulta positivo nel 75% circa dei soggetti anti-HCV positivi con transaminasi alterate e nel 15% circa dei soggetti anti-HCV positivi con transaminasi costantemente nella norma (Di Marco 1998).

La determinazione quantitativa **dell'HCV-RNA** e la determinazione del genotipo **virale** non sono indispensabili per la diagnosi, ma possono essere utili per predire l'efficacia della terapia antivirale.

Altrettanto importante è la **determinazione qualitativa dell'HBV-DNA** (test in PCR) nei pazienti HbsAg positivi, perché anche in questo caso la presenza di acido nucleico circolante esprime l'attiva replicazione dell'HBV.

Nel 20% circa dei pazienti con talassemia major risulta positiva la ricerca dell'HGV-RNA (test qualitativo in PCR) che indica un'infezione cronica da virus dell'epatite G (HGV), ma fino ad oggi non è stato dimostrato che l'infezione da HGV possa determinare un danno epatico significativo o possa aggravare una malattia cronica da HCV (Sanpietro 1997). Pertanto al di fuori di progetti di ricerca particolari attualmente la ricerca dell'HGV-RNA non è indispensabile per una corretta diagnosi dell'epatopatie nei pazienti talassemici.

B) Esami strumentali

L'esecuzione di una ecografia addominale è importante per valutare la struttura epatica (presenza di lesioni focali sospette di epatocarcinoma), per valutare i segni di ipertensione portale e l'eventuale presenza di liquido ascitico (segno di cirrosi epatica scompensata). In molti pazienti talassemici la pregressa splenectomia rende difficoltoso lo studio dei diametri e delle variazioni respiratorie dei vasi portali. Bisogna porre particolare attenzione al diametro della vena porta in particolare al diametro della vena mesenterica superiore e alla presenza di variazioni respiratorie (escursione del diametro superiore al 50% tra inspirazione ed espirazione). Chiaramente, nei talassemici non è possibile trovare netti i segni clinici (ipertransaminasemia associata a piastrinopenia, ipergammaglobulinemia, epatomegalia e splenomegalia) che nei pazienti adulti non talassemici permettono di fare diagnosi clinica di cirrosi epatica.

Per quanto riguarda la valutazione strumentale dell'accumulo di ferro intraepatico, negli ultimi anni sono stati eseguiti diversi studi utilizzando la TAC e la RMN, ma ancora non c'è chiara evidenza di una buona correlazione tra le immagini e le caratteristiche densitometriche della RMN e la concentrazione intraepatica di ferro nei pazienti talassemici (Angelucci 1997).

Infine nei pazienti con diagnosi accertata di cirrosi epatica è indicata l'esecuzione di una esofagogastrosopia per documentare la presenza, le dimensioni e le caratteristiche delle varici esofagee e valutare, quindi, il rischio emorragico.

C) Biopsia epatica

La biopsia epatica nei soggetti talassemici con indici di laboratorio di epatopatia cronica ha lo scopo di misurare la concentrazione intraepatica di ferro, di valutare il grado di attività necro-infiammatoria (grading), il grado di fibrosi epatica e l'eventuale presenza di cirrosi epatica (staging).

La misurazione della concentrazione di ferro intraepatico (LIC) con la metodica della spettrofotometria in assorbimento atomico rappresenta il "golden standard" per la valutazione del sovraccarico marziale (Basset 1986). E' anche possibile una valutazione istologica dell'accumulo di ferro intraepatico utilizzando la colorazione di Perls e applicando uno "score" e un "grading" in accordo con la localizzazione (epatocitaria, sinusoidale, a carico delle cellule di Kupffer e negli spazi portali) e le dimensioni dei depositi di ferro (Deugnier 1993, Muretto 1994).



Per quanto riguarda la valutazione del danno necro-infiammatorio, della fibrosi e della cirrosi vengono applicati gli score che determinano un “grading” dell’infiammazione e uno “staging” della fibrosi (Scheuer 1991, Desmet 1994, Ishak 1995). Il “grading della necrosi-infiammazione” tiene conto dell’infiltrazione linfocitaria degli spazi portali e del lobulo epatico, della sua intensità e della presenza di infiltrazioni della lamina limitante degli spazi portali. Nella formulazione del “staging della fibrosi” si valuta la presenza di fibrosi portale e periportale, la presenza di ponti di fibrosi porto –portali e porto-centrali o la presenza di nodali cirrotici. Fino ad oggi non è stato possibile standardizzare uno score istologico che permetta un’alta riproducibilità della diagnosi.

La biopsia epatica deve essere eseguita per via percutanea con ago di Menghini o Tru-Cut di 14-16 gauge con assistenza ecografica dopo controllo dei valori della coagulazione, dell’emoglobina e delle piastrine. Applicando questa metodica il rischio di complicanze è minore dello 0.5% (Angelucci 1995).

Indicazioni e controindicazioni alla biopsia epatica.

La biopsia epatica è indicata:

- 1) Nei soggetti con alterato valore delle transaminasi a almeno 6 mesi, positività per anti-HCV e HCV-RNA.
- 2) Nei soggetti con alterato valore delle transaminasi e valori di ferritina superiori a 2500 ng/ml anche in assenza di markers di replicazione virale.
- 3) Nei pazienti adulti con persistenti indizi clinici di danno epatico (alterazioni delle transaminasi, elevati valori di ferritina e/o positività per HCV-RNA) è utile valutare periodicamente (ogni 4-5 anni) l’opportunità di ripetere una biopsia epatica per controllare l’accumulo di ferro in caso di fibrosi e l’eventuale cirrosi.
- 4) Nei pazienti in età pediatrica, salvo nei casi in cui sono presenti delle indicazioni particolari, una biopsia epatica deve essere eseguita durante la splenectomia.

La biopsia epatica è controindicata:

- 1) Nei pazienti con alterazione della coagulazione.
- 2) Nei pazienti con evidenza clinica di cirrosi avanzata e/o scompensata (presenza di varici esofagee e/o ascite, indizi di laboratorio di insufficienza epatica).
- 3) Nei pazienti con cardiopatia scompensata.

Tabella n 1: ESAMI CONSIGLIATI PER LA DIAGNOSI DELL’EPATOPATIA CRONICA NEI PAZIENTI TALASSEMICI

A) Esami di laboratorio

- Dosaggio di transaminasi (AST/ALT), gamma-GT, fosfatasi alcalina, proteine totali ed elettroforesi, attività protrombinica, PN e fibrinogeno
- Dosaggio della ferritina
- Ricerca dell’anti-HCV e dell’HbsAg
- Ricerca dell’HCV-RNA (test qualitativo in PCR) nei soggetti anti-HCV positivi
- Ricerca dell’HBV-DNA (test qualitativo in PCR) nei soggetti HbsAg positivi.

B) Esami strumentali



- Ecografia addominale per valutare la struttura epatica e l'eventuale presenza di ascite
- Esofagogastroduodenoscopia per la ricerca delle varici esofagee nei pazienti con cirrosi epatica accertata.

C) Biopsia epatica

- a) Misurazione della concentrazione intraepatica del ferro (LIC) mediante spettrofotometria in assorbimento atomico.
- b) Esame istologico
 - valutazione e distribuzione dei depositi di ferro valutazione del "grading" necro-infiammatorio
 - valutazione dello "staging" della fibrosi

3. TERAPIA DELLE EPATITI CRONICHE HCV-CORRELATE

Nell'ultimo decennio dopo la scoperta del virus dell'epatite C, numerosi studi controllati e randomizzati hanno dimostrato l'efficacia della terapia con alfa-interferon (IFN) nelle epatiti croniche HCV-correlate (Tinè 1991, Poynard 1996).

Gli scopi del trattamento sono fondamentalmente la riduzione della replicazione virale e, di conseguenza, dell'attività necro-infiammatoria; la prevenzione dell'evoluzione in cirrosi e dell'insorgenza dell'epatocarcinoma.

Circa il 50% dei soggetti talassemici positivi per l'anti-HCV hanno un'epatite cronica attiva e nel 15-30% di questi l'esame istologico dimostra una cirrosi epatica.

Tre studi clinici (Clemente 1994, Di Marco 1997, Wonke 1997) hanno dimostrato che una terapia con alfa-interferon somministrata per 6-15 mesi induce una risposta biochimica e virologica sostenuta nel 30-40% dei pazienti talassemici con epatite cronica HCV-correlata.

Un'assenza di cirrosi epatica, la bassa concentrazione epatica di ferro e l'infezione con genotipo dell'HCV diverso da 1b, sono le principali caratteristiche cliniche e virologiche che predicono una buona risposta alla terapia. La risposta virologica (negativizzazione dell'ACV-RNA sierico) avviene generalmente nei primi tre mesi di terapia, mentre la normalizzazione dei valori delle transaminasi, in questo gruppo di pazienti, può osservarsi tardivamente, anche dopo i primi 6 mesi di terapia (Di Marco, 1997).

Nei due studi condotti in Italia, l'IFN è stato somministrato alla dose di 3MU/mq tre volte la settimana per 12-15 mesi senza determinare significativi effetti collaterali e determinando una risposta biochimica e virologica completa e sostenuta (oltre 3 anni di follow-up) nel 35-40% dei pazienti.

I momenti fondamentali della terapia con IFN sono:

3.1. Selezione dei pazienti

Possono essere trattati con IFN i pazienti con:

- Transaminasi costantemente alterate da oltre 6 mesi
- Positività per anti-HCV e HCV-RNA
- Diagnosi biopsica di epatite cronica o cirrosi.

Devono essere esclusi dal trattamento i pazienti con:

- Cirrosi epatica avanzata (classe di Child-Pugh B) o scompensata
- Epatocarcinoma



- Malattie epatiche autoimmuni
- Grave leucopenia (WBC<3000/mmc) e/o piastrinopenia (PLT<80.000/mmc)
- Miocardite scompensate o gravi turbe del ritmo cardiaco
- Diabete mellito scompensato
- Depressione psichica manifesta o latente
- Gravi malattie renali neurologiche e autoimmuni
- Persistente consumo di alcol o di sostanze stupefacenti.

3.2. Scelta dello schema posologico

Attualmente si consiglia uno schema terapeutico con alfa-IFN ricombinate o linfoblastoide alla dose di 3Mu/mq tre volte alla settimana per 12 mesi. Non c'è nessuna evidenza di una migliore efficacia di uno dei tipi di IFN. L'IFN naturale può essere utilizzato in caso di intolleranza all'IFN ricombinate o l'infoblastoide. Non c'è evidenza di efficacia del beta-IFN.

3.3. Monitoraggio della terapia.

Prima di iniziare il trattamento tutti i pazienti devono eseguire:

- Test di funzionalità epatica e renale, emocromo, glicemia e test di coagulazione
- Ricerca degli autoanticorpi non organo specifici (ANA,AMA,AML)
- Dosaggio degli ormoni tiroidei e degli anticorpi anti-tiroide
- Ricerca dell'HCV-RNA qualitativo in PCR
- Ecografia addominale
- Biopsia epatica
- Ecografia ed ECO.

Durante il trattamento i pazienti devono eseguire:

- Ad ogni emotrasfusione o una volta al mese il controllo dei valori delle transaminasi, emocromo, creatinina, glicemia, bilirubina, fosfatasi alcalina, gamma-GT
- Al terzo mese il dosaggio degli ormoni tiroidei e la ricerca dell'HCV-RNA (test qualitativo in PCR).

Nei dodici mesi successivi al trattamento i pazienti devono eseguire:

- Ogni mese un controllo dei vari delle transaminasi
- Al sesto e al dodicesimo mese la ricerca dell'HCV-RNA (test qualitativo in PCR).

3.4. Valutazione dell'efficacia della terapia e della sua durata.

La valutazione della risposta all'IFN si basa sulla normalizzazione dei valori delle transaminasi e la negativizzazione dell'HCV-RNA (risposta completa).

Nei pazienti talassemici in cui la terapia è efficace la negativizzazione dell'HCV-RNA è un evento precoce (generalmente durante i primi tre mesi di terapia) mentre la normalizzazione delle transaminasi, a differenza dei pazienti adulti non talassemici, può osservarsi tardivamente. Pertanto dopo i primi sei mesi di terapia l'efficacia deve essere valutata con la ricerca dell'HCV-RNA. Nei pazienti HCV-RNA negativi, a prescindere dai valori delle transaminasi, la terapia deve essere continuata fino al dodicesimo mese. Nei pazienti che al sesto mese di trattamento hanno ancora valori alterati di transaminasi e HCV-RNA positivo può essere presa in considerazione la sospensione della terapia per inefficacia.



Il trattamento può essere definito efficace a lungo termine se nei dodici mesi successivi alla fine della terapia i valori delle transaminasi si mantengono nella norma e la ricerca dell'HCV-RNA risulta negativa (risposta sostenuta). Per valutare la risposta alla terapia non è necessario ripetere la biopsia epatica.

4. RITRATTAMENTO DEI PAZIENTI NON-RESPONDERS O CON RECIDIVA.

Non ci sono evidenze che il trattamento con tipi diversi di interferon e/o con dosi maggiori possa essere efficace nei pazienti che non hanno avuto una risposta dopo un ciclo di terapia con dosi e per tempi adeguati. Il trattamento con IFN può essere preso in considerazione nei pazienti che hanno avuto una recidiva dopo un primo trattamento e che hanno buoni indici predittivi di risposta (assenza di cirrosi, bassa concentrazione di ferro intraepatico, genotipo dell'HCV diverso da I b).

Il trattamento con IFN e ribavirina, anche se si è dimostrato efficace nei pazienti adulti non talassemici, nei pazienti con talassemia pone dei problemi di tollerabilità. In particolare l'emolisi causata dal farmaco nei pazienti talassemici può determinare un notevole aumento del consumo di sangue (in alcuni pazienti talassemici trattati è stato documentato un aumento del numero di emotrasfusioni superiore al 50%) e pertanto attualmente il farmaco deve essere usato solo nell'ambito di studi clinici controllati (Telfer 1997).

5. TERAPIA DELLE EPATITI CRONICHE HBV – CORRELATE.

Non sono disponibili studi clinici sul trattamento delle epatiti croniche HBV- correlate nei pazienti talassemici. Tenendo conto di risultati degli studi condotti nei bambini e negli adulti non talassemici si può consigliare l'utilizzo dei seguenti schemi terapeutici.

- a) Nei pazienti HbeAg positivi e HBV-DNA positivi un trattamento con 5 MU/mq tre volte la settimana per 4-6 mesi aumenta significativamente la probabilità di sieroconversione e di stabile negativizzazione dell'HBV-DNA.
- b) Nei pazienti anti-Hbe positivi con HBV-DNA positivo un trattamento con le stesse dosi ma per un tempo più lungo (12 mesi) può determinare una risposta virate a lungo termine in alcuni pazienti, ma la probabilità di recidiva è molto alta.

Sono attualmente in corso sperimentazioni sull'efficacia di farmaci analoghi delle basi nucleosidiche del genoma dell'HBV (lamivudina, lobucavir, famciclovir, adefovir) che nel prossimo futuro potrebbero essere usati nelle epatiti croniche da virus B.

NOTA:

La misurazione della concentrazione intraepatica del ferro con la tecnica della spettrofotometria in assorbimento atomico può essere eseguita su campioni biotici freschi congelati a $-20-30\text{ C}^{\circ}$ o su biopsie deparaffinate con la stessa attendibilità. Il campione esaminato deve avere un peso superiore a 0.4 mg e non deve essere conservato o trasportato in soluzione salina (Olynyk 1994). I centri dove attualmente è possibile eseguire il dosaggio della concentrazione del ferro intraepatico con spettrofotometro sono:

1. Milano: Prof. M.D. Cappellini, Centro Anemie Congenite, Ospedale Policlinico Milano Tel. 02/55033757



2. Pesaro: Dr.E.Angelucci, Divisione di Ematologia e Centro Trapianti Midollo Osseo, Ospedale di Pesaro – Tel. 0721/364077
3. Cagliari: Prof. S. De Virgiliis, Istituto di Clinica e Biologia dell'Età Evolutiva, Cagliari – Tel. 070/521335
4. Palermo: dr. A. Maggio, Centro Talassemia, Ospedale V. Cervello – Tel. 0916802727

Bibliografia consigliata.

- Adams PC et al: The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997; 25:162-66
- Angelucci E et al: Needle liver biopsy in thalassemia: analysis of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol* 1995; 89:757-61
- Angelucci E et al: Limitations of magnetic resonance imaging in measurement of hepatic iron. *Blood* 1997; 90:4736-42
- Bassei ML et al: Value of hepatic iron measurements in genetic hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986;6:24-29
- Clemente GM et al: Effect of iron overload on the response to recombinant interferon- α treatment in transfusion-dependent patients with thalassemia major and chronic hepatitis C. *Pediatr* 1994;125:123-28
- Congia M et al: HLA class II genes in chronic hepatitis C virus-infection and associated immunological disorders. *Hepatology* 1996;24:1338-41
- Desmei VJ et al: Classification of chronic hepatitis diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513.
- Deugnier YM et al: Differentiation between heterozygotes and homozygotes in genetic hemochromatosis by means of histological hepatic iron index: study of 192 cases. *Hepatology* 1993;17:30-34.
- Di Marco V et al: Long-term efficacy of α -interferon in B-thalassemic with chronic hepatitis C. *Blood* 1997; 90:2207-12.
- Ishak K et al: Histological grading and staging of hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-9
- Livrea MA et al: Oxidative stress and antioxidant status in B-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood* 1996; 88:3608-14.
- Muretto P et al: Bone marrow transplantation in thalassemia: modification of hepatic iron overload and associated lesion after long-term engrafting. *Liver* 1994; 14:14-24.
- Ohnyk JK et al: Determination of hepatic iron concentration in fresh and paraffin-embedded tissue: diagnostic implications. *Gastroenterology* 1994; 106:674-77.
- Poynard T et al: Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C. Effect of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24:778-89.
- Sampietro M et al: Prevalence and clinical significance of hepatitis O virus infection in adult beta-thalassemia major patients. *Br J Haematol* 1997; 97:904-7.
- Schur PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13:372-4.
- Telfer PT et al: Combination therapy with interferon α and ribavirin for chronic hepatitis C infection in thalassemic patients. *Br J Haematol* 1999; 98:850-55.
- Tinè E et al: Interferon for non A-non B chronic hepatitis: A meta-analysis of randomized clinical trial. *J Hepatol* 1991; 13:192-9.
- Wonke B et al: Alpha-interferon alone and in combination with ribavirin for hepatitis C infection in multiply transfused patients with thalassemia major—the UK experience. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:163-65.