

LE COMPLICANZE ENDOCRINE NEL PAZIENTE CON BETA-TALASSEMIA MAJOR

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

PREMESSA

La durata e la qualità della vita dei pazienti affetti da β -talassemia major (TM) sono molto migliorate nell'arco degli ultimi anni, grazie al miglioramento degli schemi di terapia trasfusionale e ferro-chelazione e alla gestione globale di questi pazienti in centri specialistici. Questo ha modificato anche gli scenari clinici del paziente talassemico, che sempre più spesso giunge ampiamente all'età adulta.

L'apparato endocrino è uno dei più frequentemente coinvolti nelle complicanze della TM. L'ipogonadismo ipogonadotropo (presente in oltre il 50% dei pazienti) e la bassa statura sono le complicanze più frequenti, seguite dall'ipotiroidismo (prevalentemente primitivo, 6-18%) e dal diabete mellito, con ampia variabilità nelle diverse casistiche (1-2). L'osteopatia è molto frequente nei talassemici adulti e riconosce meccanismi patogenetici complessi e multifattoriali, tra i quali, per quanto riguarda l'aspetto endocrino, giocano un ruolo la carenza di steroidi sessuali, il possibile deficit di GH/IGF-I, la carenza di vitamina D.

IPOFISI

L'adenipofisi è particolarmente sensibile al sovraccarico di ferro. L'accumulo di ferro nel parenchima ipofisario, che rende la ghiandola nettamente ipointensa alla RM in T2, inizia già nella prima decade di vita.

Asse Ipotalamo-Ipofisi-Gonadi

Le cellule gonadotrope ipofisarie sono particolarmente sensibili all'accumulo di ferro, con conseguente ipogonadismo ipogonadotropo e ritardo di sviluppo puberale. Nella maggior parte dei pazienti le gonadi sono potenzialmente responsive alle gonadotropine, anche se può essere presente un danno anche a livello delle gonadi, da sovraccarico di ferro e da meccanismi multifattoriali. Ci sono studi che evidenziano come la riduzione dell'intensità di segnale e la riduzione di volume dell'ipofisi alla RM correlino con la presenza di ipogonadismo ipogonadotropo e possano anche precederne lo sviluppo (3), offrendo così un'indicazione sull'opportunità di migliorare la ferro-chelazione.

Oltre il 50% delle pazienti con TM ha **amenorrea primaria da ipogonadismo ipogonadotropo**, particolarmente in caso di insufficiente ferro-chelazione; le rimanenti vanno poi incontro nel tempo nella maggioranza dei casi ad amenorrea secondaria, per alterata funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Il trattamento nella femmina adolescente con amenorrea primaria segue i criteri usuali: si inizia con soli estrogeni a bassissimo dosaggio, aumentando gradualmente la dose fino ad arrivare a regime nell'arco di circa 2 anni. Dopo uno-due anni dall'inizio della terapia estrogenica, o comunque dopo la comparsa di uno *spot* ematico vaginale, viene associato il progestinico, passando ad uno schema di somministrazione ciclico, che viene mantenuto nell'età adulta. Sarebbe preferibile l'uso di estrogeni a dosaggi di tipo sostitutivo per via transdermica, perché evita il primo passaggio epatico, rispetto alla via orale, anche se molte pazienti preferiscono ricorrere ai preparati estrogenici orali.

In merito alla fertilità, in molti casi le ovaie rispondono alla somministrazione esogena di gonadotropine. Per valutare la riserva follicolare ovarica, oltre all'ecografia ovarica dedicata, è utile anche il dosaggio dell'ormone anti-mulleriano (4). La problematica dell'eventuale induzione di gravidanza va affrontata nell'ambito di centri specialistici e sono descritte oltre 400 gravidanze.

I maschi possono presentare **pubertà ritardata o arresto di sviluppo puberale**; i pazienti adulti presentano frequentemente **ipogonadismo** con carenza di testosterone e anomalie seminali fino all'azoospermia. In uno studio del 2008 (5) sono stati valutati 273 pazienti, divisi in 3 gruppi a seconda dell'anno di nascita (G1: 1954-64; G2: 1965-74; G3 1975-2001): mentre nelle femmine non sono state dimostrate differenze nella prevalenza di ipogonadismo nei 3 gruppi, nei maschi è stato osservato lo sviluppo puberale spontaneo in una percentuale nettamente superiore nei pazienti G3 (63% nel G3 vs 31% nel G1).

Nel maschio con ipogonadismo ipogonadotropo, lo scopo della terapia in epoca puberale è indurre la maturazione gonadica, promuovere lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e contribuire a mantenere una crescita staturale normale, evitando di provocare una saldatura precoce delle cartilagini di accrescimento. Nell'adulto la terapia mira al ripristino-mantenimento dei caratteri sessuali secondari, della potenza sessuale e a preservare la massa muscolare e ossea. In epoca puberale sembra preferibile l'utilizzo temporaneo delle gonadotropine per indurre la maturazione gonadica rispetto all'uso del testosterone (1). Una volta ottenuto un volume testicolare soddisfacente, si passa alla terapia testosterone sostitutiva. La terapia con gonadotropine viene poi utilizzata per promuovere la spermatogenesi nel momento in cui l'obiettivo sia il ripristino della fertilità. Nelle altre fasi della vita, la terapia è quella sostitutiva con testosterone. Al momento, la via ottimale di somministrazione è quella con preparati sotto forma di gel per uso transcutaneo, anche se spesso i pazienti preferiscono ancora la somministrazione im periodica di esteri del testosterone, che però non garantiscono concentrazioni fisiologiche e costanti dell'ormone. Un'ulteriore possibilità è rappresentata dal testosterone undecanoato per via im, che consente una somministrazione trimestrale e permette di mantenere concentrazioni di testosterone fisiologiche e stabili. Non ci sono però ancora lavori che facciano un confronto tra le varie formulazioni di testosterone nel paziente talassemico. L'effetto del trattamento e/o l'aderenza ad esso va monitorata attraverso il dosaggio delle concentrazioni di testosterone totale nel sangue. Va comunque considerata la problematica della rimborsabilità dei farmaci, anche se i pazienti talassemici hanno in questo senso alcune facilitazioni specifiche per la loro malattia, a seconda delle normative regionali.

Uno studio recente ha rilevato un miglioramento del numero e della motilità degli spermatozoi nei giorni successivi alla trasfusione (6): il meccanismo responsabile di questa variazione non è ancora chiaro, anche se si può ipotizzare un effetto favorevole del miglioramento acuto dell'ossigenazione.

Asse GH-IGF-1

I bambini e gli adolescenti talassemici spesso presentano un **ritardo di crescita staturale**, con riduzione della velocità di crescita. Ciò è dovuto a meccanismi multifattoriali: anemia cronica con ipossigenazione dei tessuti, osteopatia, ipogonadismo con compromissione dello *spurt* puberale, alterazioni dell'asse GHRH/GH/IGF-1. Sono stati effettuati diversi studi sulla secrezione di GH nei bambini e negli adolescenti, con risultati variabili nelle diverse casistiche (1), giustificabili anche da differenze nei regimi trasfusionali e ferro-chelanti. Nei bambini e negli adolescenti con ridotta riserva secretoria del GH il trattamento con rhGH sembra efficace nell'incrementare la velocità di crescita, soprattutto nel primo anno di terapia, mentre sono incerti i risultati sulla normalizzazione della statura definitiva.

Per quanto riguarda il **deficit di GH** (GHD), nell'età di transizione è opportuno ritestare i pazienti con diagnosi di GHD in età pediatrica. In uno studio (7) è stata riscontrata la persistenza di GHD al test con GHRH + Arginina nel 19% dei pazienti, mentre l'IGF-1 risultava ridotta nel 54% dei pazienti con normale risposta del GH allo stimolo. Negli ultimi anni sono comparsi diversi studi sulla secrezione di GH nei pazienti adulti con TM (9-10), anche non precedentemente indagati per GHD in età pediatrica: nel 22-32% dei pazienti adulti è stata osservata una risposta inadeguata del GH al test di stimolo con GHRH + Arginina, mentre l'IGF-1 era ridotta nel 58-69%.

Recentemente è stato utilizzato anche il test al glucagone (8), con riscontro di GHD in una percentuale maggiore (52%) rispetto a quella riscontrata con GHRH + Arginina. La differenza potrebbe essere giustificata anche dal fatto che il test con GHRH + Arginina è uno stimolo massimale, in grado di agire direttamente anche a livello ipofisario e pertanto potrebbe non evidenziare un deficit di GH da causa ipotalamica. Un dato comune a tutti gli studi è che la concentrazione di IGF-1 è ridotta in molti più pazienti di quanti manifestino un'inadeguata risposta del GH ai test di stimolo. Nella revisione di Vogiadzi et al (2) su 361 soggetti talassemici, di cui 236 con TM, l'IGF-1 era inferiore alla norma nel 58% dei bambini, nel 57% degli adolescenti di età compresa tra 12-19 anni e nell'83% dei pazienti > 20 anni. Non è stata rilevata una correlazione diretta con i livelli di ferritina e con l'accumulo epatico di ferro (9). Oltre al deficit di GH, altri meccanismi sono coinvolti nella riduzione della IGF-1 nel paziente con TM: l'epatopatia, lo stato di anemia cronica e di ipossigenazione, l'aumento delle citochine infiammatorie, nonché una possibile alterazione delle proteine leganti l'IGF-1. Di recente (10) è stato riscontrato un aumento significativo dell'IGF-1 basale dopo 3-5 giorni dalla trasfusione, senza differenze nell'entità del picco di risposta (presente) dell'IGF-1 al test di stimolazione con GH esogeno fatto prima e ripetuto dopo la trasfusione. Questo fa ipotizzare che nella generazione dell'IGF-1 possano giocare un ruolo importante il miglioramento dell'ossigenazione e la correzione acuta dell'anemia.

TIROIDE

L'**ipotiroidismo** primitivo è frequente (6-18%) ed è legato all'accumulo di ferro a livello tiroideo. Sono rare le forme secondarie a deficit ipofisario. Istologicamente, la tiroide contiene grandi quantità di granuli di ferro nell'epitelio follicolare, negli spazi interstiziali sono presenti macrofagi contenenti ferro e si sviluppa fibrosi del tessuto ghiandolare. La prevalenza dell'ipotiroidismo varia nei diversi studi (conclamato nel 4-9 %, subclinico nel 12-18%). Gli anticorpi anti-tiroide sono negativi nella maggioranza dei pazienti. Le forme subcliniche possono progredire nel tempo a forme conclamate. Anche per l'ipotiroidismo la distribuzione varia a seconda dell'anno di nascita, con riduzione dell'ipotiroidismo nei pazienti diagnosticati in anni più recenti, a conferma dell'effetto favorevole sulla funzionalità tiroidea di un inizio precoce della terapia ferrochelante (5). Al contrario, negli anni più recenti è aumentata la percentuale di pazienti con ipotiroidismo centrale, per probabile accumulo di ferro in sede ipotalamo-ipofisaria, che può rendersi evidente nel tempo, in pazienti con età più avanzata e livelli di ferritina più bassi di quelli dei pazienti che hanno già sviluppato un ipotiroidismo primitivo. Recentemente sono stati descritti i primi casi di pazienti con carcinoma papillare tiroideo (11). Non è possibile al momento dire se ci sia una maggiore incidenza di questa patologia nei pazienti con TM. Sembra però ragionevole - oltre al normale controllo annuale di TSH e FT4 - programmare anche un'ecografia tiroidea in questa popolazione di pazienti, a cadenza da definire in base al quadro clinico (alcuni autori hanno proposto un controllo biennale). In caso di riscontro di noduli tiroidei, questi andranno valutati secondo le attuali linee guida per la diagnostica dei noduli tiroidei.

Da ricordare anche che alcuni farmaci usati per trattare altre complicanze della TM (ad esempio l'amiodarone nella cardiopatia, l'interferone nell'epatite cronica attiva) possono interferire sulla funzionalità tiroidea, che pertanto va controllata più di frequente in chi assume queste terapie.

SURRENI

La **funzionalità surrenalica** è di solito preservata nel paziente con TM, pur essendo possibile evidenziare alla RM un accumulo di ferro anche nei surreni. In una parte dei pazienti (15-32%) è stata recentemente riportata una risposta subnormale del cortisolo al test di stimolo con ACTH (13). È possibile pertanto che una quota di pazienti con TM possa presentare una lieve insufficienza cortico-surrenalica, che potrebbe diventare clinicamente rilevante in caso di eventi "stressanti".

OSTEOPATIA

Per quanto riguarda il contributo delle endocrinopatie allo sviluppo dell'**osteopatia**, un ruolo è giocato dalla carenza di steroidi sessuali e dal deficit di GH/IGF-1, fattori che condizionano entrambi il mancato raggiungimento del picco di massa ossea e il suo mantenimento, e dalla carenza di vitamina D. Può essere presente ipoparatiroidismo, da deposizione di ferro nelle cellule paratiroidi. Di per sè, l'ipoparatiroidismo non è considerato causa di osteoporosi, ma è utile diagnosticarlo anche per scegliere la formulazione di vitamina D più adatta per la terapia, poichè l'idrossilazione renale della 25OH-vitamina D è un passaggio PTH-dipendente. L'osteopatia del paziente talassemico ha una genesi multifattoriale complessa, in cui la stessa tipologia di terapia chelante può giocare un ruolo, e richiede un "capitolo" specifico. Peraltro, il mantenimento di un buon compenso ormonale gioca un ruolo favorevole.

DIABETE

Anche il **diabete mellito** è frequente nei pazienti con TM, sia il diabete di tipo 2 legato all'insulino-resistenza, sia il diabete di tipo 1 legato al danno pancreatico secondario alla deposizione di ferro. Un ruolo importante è svolto dall'epatopatia, sia da accumulo di ferro che da infezione da virus epatitici, ma anche questo tema richiederebbe una trattazione a parte.

BIBLIOGRAFIA

1. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *J Endocrinol Invest* 2010, *33*: 61-8.
2. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol* 2009, *146*: 546-56.
3. Noetzli L J, Panigrahy A, Mittelman SD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2012, *87*: 167-71.
4. Singer ST, Vichinsky EP, Gildengorin G et al. Reproductive capacity in iron overloaded women with thalassemia major. *Blood* 2011, *118*: 2878-81.
5. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008, *6 Suppl 1*: 158-69.
6. Soliman A, Yasin M, El-Awwa A, et al. Acute effects of blood transfusion on pituitary gonadal axis and sperm parameters in adolescents and young men with thalassemia major: a pilot study. *Fertil Steril* 2012, *98*: 638-43.
7. La Rosa C, De Sanctis V, Mangiagli A et al. Growth hormone secretion in adult patients with thalassaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, *62*: 667-71.
8. De Sanctis V, Skordis N, Galati MC, et al. Growth hormone and adrenal response to intramuscular glucagon test and its relationship to IGF-1 production and left ventricular ejection fraction in adult B-thalassemia major patients. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011, *8 Suppl 2*: 290-4.
9. Scacchi M, Danesi L, Cattaneo A, et al. Growth hormone deficiency (GHD) in adult thalassaemic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, *67*: 790-5.
10. Soliman AT, Abushahin A, Abohezeima K, et al. Age related IGF-I changes and IGF-I generation in thalassemia major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011, *8 Suppl 2*: 278-83.
11. Poggi M, Sorrentino F, Pascucci C, et al. Malignancies in β -thalassemia patients: first description of two cases of thyroid cancer and review of the literature. *Hemoglobin* 2011, *35*: 439-46.
12. Poggi M, Pascucci C, Monti S, et al. Prevalence of growth hormone deficiency in adult polytransfused β -thalassemia patients and correlation with transfusional and chelation parameters. *J Endocrinol Invest* 2010, *33*: 534-8.
13. Scacchi M, Danesi L, Cattaneo A, et al. The pituitary-adrenal axis in adult thalassaemic patients. *Eur J Endocrinol* 2010, *162*: 43-8.