

TALASSEMIA: COMPENSO DELLE COMPLICANZE ENDOCRINE E QUALITÀ DI VITA

Introduzione

La **talassemia** è caratterizzata da un deficit della sintesi di catene α o β dell'emoglobina.

La sua **prevalenza** è elevata nell'area mediterranea e medio-orientale, in India e nei paesi del sud dell'Asia. Questa distribuzione geografica, che rifletteva originariamente la resistenza al *Plasmodium Falciparum* conferita dalle varianti dell'emoglobina, si sta ampliando nel mondo globalizzato, anche come riflesso dei flussi migratori. La prevalenza dei portatori di β -talassemia in Italia è di circa il 6% ed è più elevata in alcune regioni, come la Sardegna.

La β -talassemia si manifesta con diversi **fenotipi**, a seconda del tipo di mutazione e del grado di deficit di produzione delle catene β dell'emoglobina, con quadri clinici che vanno da forme silenti (*trait*), a forme intermedie, alla talassemia *major*. Dal punto di vista clinico, i pazienti sono classificati in base alla necessità o meno di essere trasfusi (1).

L'**anemia** è dovuta a eritropoiesi inefficace ed emolisi cronica e comporta ipossia, espansione compensatoria del tessuto ematopoietico, principalmente a carico del midollo osseo e poi della milza, del fegato e di altri tessuti, incremento dello *stress* ossidativo e ipercoagulabilità. L'alterazione dell'omeostasi del ferro, dovuta all'eritropoiesi inefficace, porta ad aumento dell'assorbimento del ferro, cui si aggiunge il sovraccarico di ferro indotto dalla terapia trasfusionale, che resta l'approccio terapeutico principale.

Il **sovraccarico di ferro** è alla base di importanti comorbidità, che coinvolgono cuore, fegato, tessuto osseo e ghiandole endocrine. Per evitare/ridurre queste complicanze, è essenziale una **terapia ferro-chelante** precoce ed efficace. Nelle ultime decadi sono stati fatti notevoli progressi nel trattamento di questi pazienti, sia dal punto di vista della terapia trasfusionale che della ferro-chelazione, che è efficace ed è diventata più agevole e meglio tollerata grazie a terapie orali. Questo ha portato all'aumento della sopravvivenza e dell'aspettativa di vita di questi pazienti, aprendo scenari nuovi (2), in cui la qualità della vita (QoL) è divenuta un tema di prioritaria importanza (3). Peraltro, l'età più avanzata si associa più facilmente all'insorgenza di nuove comorbidità, che richiedono poli-farmacoterapie.

Un recente articolo (4) pone l'attenzione sull'importanza del compenso delle complicanze endocrine sulla QoL dei pazienti talassemici.

Le complicanze endocrine della β -talassemia

Sono frequenti (5) e possono interessare più ghiandole endocrine, specie nei pazienti che hanno iniziato tardivamente la terapia chelante o che hanno presentato scarsa *compliance*.

- La più frequente è l'**ipogonadismo ipogonadotropo**, legato alla deposizione di ferro a livello ipotalamo-ipofisario. La prevalenza è del 44-65% dei pazienti con β -talassemia *major* e si manifesta con quadri clinici diversi, a seconda dell'età di insorgenza: dall'assenza o ritardo di sviluppo puberale, all'amenorrea secondaria, al deficit di testosterone nei maschi e all'infertilità in entrambi i sessi. In base all'epoca d'insorgenza e alla fase della vita, il trattamento va impostato (induzione dello sviluppo puberale, terapia ormonale sostitutiva, induzione della fertilità) tenendo costantemente conto alle esigenze del paziente e del rapporto rischio-beneficio della terapia, essenziale per il benessere psico-fisico.
- Il **deficit di GH**, quando presente nell'adolescente, concorre alla bassa statura e al deficit dello *sprint* puberale, mentre nell'adulto contribuisce all'alterazione della composizione corporea e al deficit di *performance* muscolare, con sintomatologia più aspecifica, embricata con quella dell'anemia cronica. È noto che il deficit di GH dell'adulto si associa a peggioramento della QoL anche nella popolazione generale.
- La talassemia è responsabile di una **malattia ossea** complessa, con prevalenza del 50%, a patogenesi multifattoriale che include deficit di crescita, osteoporosi, fratture da fragilità, deformità ossee, segni di compressione nervosa, dolori e artralgie, che influenzano pesantemente la QoL. Dal punto di vista endocrino, ipogonadismo, deficit di GH e diabete mellito giocano un ruolo nell'alterazione della maturazione e del metabolismo osseo nel talassemico.



- Sono frequenti le **anomalie del metabolismo glucidico**, dall'intolleranza glicemica, all'insulino-resistenza, al diabete mellito, mentre è rara la cheto-acidosi. Le complicanze macro- e in particolare micro-vascolari del diabete sono associate a peggioramento della QoL, anche influenzata dal tipo di terapie prescritte e dalla necessità dell'auto-controllo glicemico e dall'impatto che questo ha sulle attività quotidiane e lavorative. Non sono ancora disponibili studi specifici che valutino l'impatto del diabete e del suo trattamento sulla QoL nel talassemico.
- L'**ipotiroidismo**, più frequentemente primario da accumulo di ferro in sede tiroidea, è oggi meno frequente che nel passato, grazie al miglioramento della ferro-chelazione. Si manifesta prevalentemente in forma subclinica e necessita di appropriato trattamento e *follow-up*; anche in questo caso, non sono al momento disponibili studi specifici sull'impatto sulla QoL.
- L'**ipoparatiroidismo**, la cui prevalenza varia molto nelle diverse casistiche e che forse è spesso presente in forma subclinica e misconosciuta, può influenzare negativamente la QoL, specie in presenza di sintomi da ipocalcemia.
- L'**iposurrenalismo** clinico è raro, ma il suo mancato riconoscimento espone il paziente a gravi rischi, soprattutto in situazioni di emergenza, per cui è fondamentale porre la diagnosi. È di scelta il test di stimolo con ACTH, ma i *cut-off* diagnostici tradizionali dovrebbero essere revisionati per questa categoria di pazienti, tenendo conto di diversi fattori interferenti (iperattivazione dell'asse corticotropo, probabilmente dovuta all'anemia o allo *stress* ossidativo), che potrebbero portare a *over-diagnosis* con conseguente *over-treatment* in questi pazienti di per sé già molto fragili (6).

Conclusioni

Le complicanze endocrine della talassemia sono rilevanti per incidenza e complessità e possono avere un impatto notevole sulla QoL di questi pazienti; richiedono, pertanto, una costante attenzione per la diagnosi e il trattamento in ogni età della vita da parte del *team* di cura, di cui l'endocrinologo deve far parte. Al momento non ci sono ancora studi specifici sull'influenza delle complicanze endocrine e del loro trattamento sulla QoL dei pazienti talassemici e questo è, pertanto, un campo che sarà sicuramente da sviluppare in futuro.

Bibliografia

1. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* [2018, 391: 155-67](#).
2. Pinto VM, Poggi M, Russo R, et al. Management of the aging beta-thalassemia transfusion-dependent population. The Italian experience. *Blood Rev* [2019, 38: 100594](#).
3. Floris F, Comitini F, Leoni G, et al. Quality of life in Sardinian patients with transfusion-dependent thalassemia: a cross sectional study. *Qual Life Res* [2018, 27: 2533-9](#).
4. Mattia L, Samperi I, Monti S, et al. The quality of life of thalassaemic patients: the role of endocrine defect compensation. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targ* [2021, DOI: 10.2174/1871530321666210421123759](#).
5. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with β -thalassaemia major: Conclusions and recommendations. *Acta Biomed* [2019, 89: 481-9](#).
6. Poggi M, Samperi I, Mattia L, et al. New insight in methods in the approach to thalassaemia major. The lesson from the case of adrenal insufficiency. *Front Mol Biosci* [2020, 6: 162](#).
7. Del Monte P. Le complicanze endocrine del paziente con beta-talassaemia major. *AME Flash* [13/2013](#).