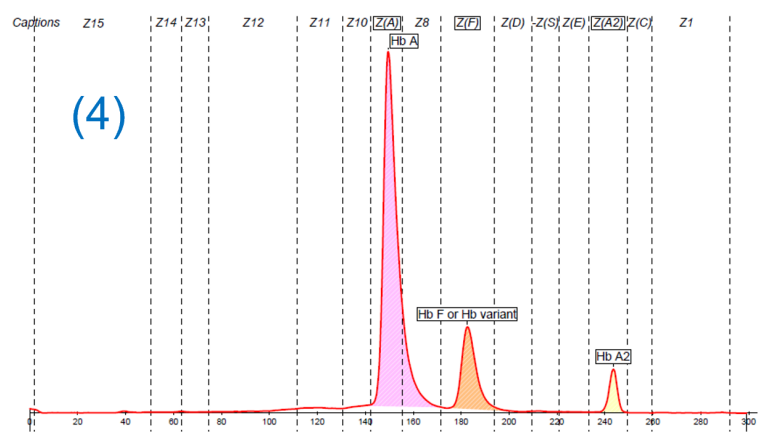
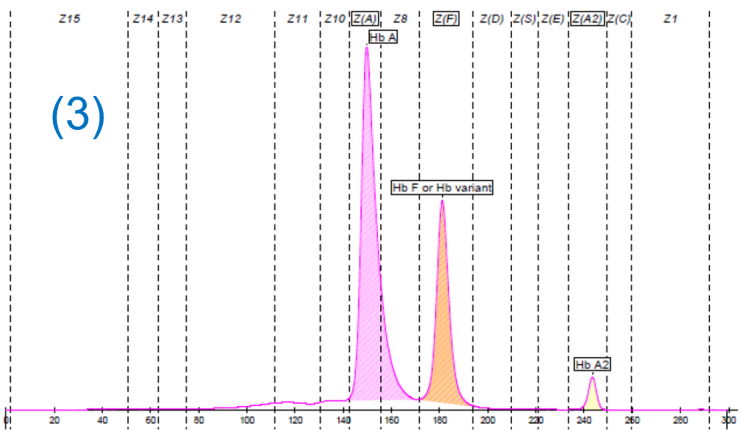
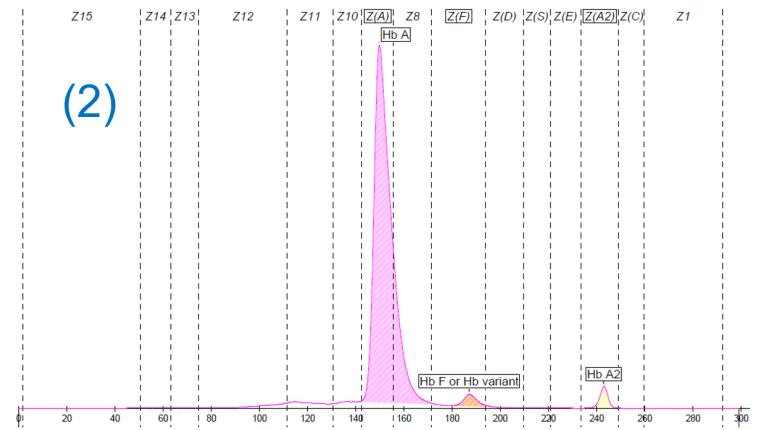
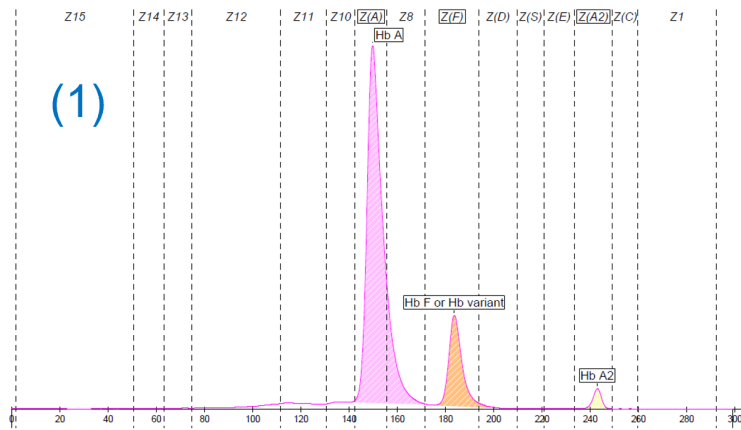


# CASO 8

## Hemoglobinopathies



### ASSETTO EMOGLOBINICO

	PAZIENTE 1	PAZIENTE 2	PAZIENTE 3	PAZIENTE 4
Hb A2	2,4%	2,7%	3,2%	5,3% >
Hb F	16,8% >	2,5% >	30,2% >	16,1% >

### DATI DEL PAZIENTE

	PAZIENTE 1	PAZIENTE 2	PAZIENTE 3	PAZIENTE 4
Età (sesso)	9 (F)	20 (F)	35 (F)	7 (M)
RBC (10 <sup>12</sup> /L)	4,25	4,01	5,42 >	6,13 >
HGB (g/L)	107,0 <	126,0	112 <	105 <
HCT	0,32 <	0,37	0,37	0,34
MCV (fL)	75,8 <	92,0	68,0 <	55,8 <
MCH (pg)	25,2	31,0	21,0 <	17,1 <
Ferritina (ng/mL)	28	-	66	17
Gravidanza	no	no	no	-
Trasfusioni	no	no	no	no
Origini	Italia	Italia	Africa	Asia

## INTERPRETAZIONI

Obiettivo di questo «Caso Clinico» è quello di presentare quattro pazienti con fenotipi diversi caratterizzati dalla presenza di Hb F variabilmente espressa, in soggetti adulti. L'interpretazione dei livelli di Hb F, sulla base degli esami di 1° livello, può suggerire ipotesi diagnostiche che potranno richiedere conferme molecolari.

Sappiamo che l'Hb F è costituita da due catene  $\alpha$  e due catene  $\gamma$ . Queste ultime sono prodotte da due geni (HBG1 e HBG2) che funzionano tipicamente nell'epoca fetale mentre dopo la nascita si ha il loro rapido silenziamento a favore del gene  $\beta$  (HBB) con la produzione di emoglobina adulta (HbA). Nella norma i valori di Hb F sono inferiori all' 1% (1). Tuttavia l'attività dei geni  $\gamma$  può persistere nella vita adulta con presenze più o meno importanti di Hb F, segno distintivo di uno spettro molto eterogeneo di condizioni (2-4):

- Disordini ereditari (Sindromi talassemie, varianti Hb, Geni  $\gamma$  mutati, mutazioni di BCL11A o HBSIL-MYB)
- Disordini acquisiti (Malattie del sangue, neoplasie, risposte a trattamenti terapeutici, altre condizioni)

**Paziente 1)** Microcitosi, Hb A2 nella norma e Hb F superiore al 15%:

- Presenza di una  $\delta\beta$ -talassemia, l'origine italiana ci fa pensare a quella definita «Tipo Siciliano» probabilmente con il contributo di polimorfismi.
- Meno probabile la presenza di una  $\beta$ -talassemia + HPFH da difetto puntiforme come si ha nella cosiddetta  $\delta\beta$ -talassemia «Tipo Sardo».

Data l'età potrebbe essere utile esaminare i genitori, l'esame molecolare è comunque necessario.

**Paziente 2)** Modesto aumento dell'Hb F in un quadro di normalità degli indici eritrocitari:

- I risultati degli esami eseguiti consentono di escludere le forme classiche di talassemia.
- Probabile presenza di polimorfismi dei geni  $\gamma$  o di altri geni non globinici.

Il quadro generale non richiede approfondimenti molecolari se non in relazione ad una eventuale consulenza di coppia in previsione di una gravidanza.

**Paziente 3)** Indici eritrocitari fuori norma, Hb F elevata e Hb A2 che può essere considerata "normale/al limite". La paziente non è stata trasfusa negli ultimi tre mesi quindi si possono fare alcune ipotesi:

- Presenza di una HPFH da delezione allo stato eterozigote (con eventuale polimorfismo HPFH puntiforme associato e alfa talassemia). Questa ipotesi può essere più verosimile considerando l'origine africana della paziente.
- Delta-beta talassemia associata a polimorfismi che incrementano ulteriormente l'HbF.

Per una definizione dell'assetto genetico è necessaria l'analisi molecolare, soprattutto in previsione di una gravidanza, così come gli esami preventivi al partner e una consulenza dedicata.

**Paziente 4)** Tutti i dati disponibili definiscono un quadro  $\beta$ -talassemico con una quota significativamente elevata di HbF. Si possono fare alcune ipotesi:

- Presenza di un composto talassemico  $\beta^+/\beta^{++}$
- Presenza di un composto talassemico  $\beta^+/\beta^+$
- Presenza di  $\beta^0$ -talassemia eterozigote + polimorfismi dei geni  $\gamma$  e/o mutazioni di altri geni che favoriscono la presenza di Hb F.

E' opportuno un approfondimento molecolare per la caratterizzazione dei geni  $\beta$  e la ricerca di eventuali difetti associati ad altri geni. E' consigliabile la consulenza presso una struttura clinica dedicata.

## CONCLUSIONI

- Nell'adulto l'Hb F può continuare ad essere prodotta in percentuali molto variabili; quando supera il 2% è buona norma approfondirne sempre il significato (1).
- L'Hb F ha un ruolo rilevante nella vita adulta dei pazienti con emoglobinopatie importanti. Nei soggetti con morbo di Cooley, dove le catene  $\gamma$  sostituiscono le catene  $\beta$  non prodotte, quote elevate di Hb F, anche superiori al 95%, contribuiscono in parte a compensare l'anemia. Importante è anche il ruolo dell'Hb F nei soggetti con "sickle cell disease" (SCD) dove contribuisce a ridurre o impedire del tutto i fenomeni di polimerizzazione che sono all'origine di molte delle conseguenze avverse. In entrambe queste emoglobinopatie l'incremento di Hb F, che potrebbe essere prodotto dall'eventuale co-ereditarietà di geni  $\gamma$  mutati, da geni particolari non globinici o da una mirata stimolazione farmacologica, può produrre effetti positivi e la conseguente riduzione o superamento anche del fabbisogno trasfusionale (5).

## BIBLIOGRAFIA

1. Traeger-Synodinos, J., Hartevelde, C.L., Old, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. Eur J Hum Genet 2015;23:426-37.
2. Manca L, Masala B. Disorders of the synthesis of human fetal hemoglobin. IUBMB Life. 2008 Feb;60(2):94-111.
3. Mosca A, Paleari R, Leone D, Ivaldi G. The relevance of hemoglobin F measurement in the diagnosis of thalassemias and related hemoglobinopathies. Clin Biochem. 2009 Dec;42(18):1797-801.
4. Rochette J, Craig JE, Thein SL. Fetal hemoglobin levels in adults. Blood Rev. 1994 Dec;8(4):213-24.
5. Akinshaye I, Alsultan A, Solovieff N, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. Blood. 2011;118(1):19-27.