

SO.S.T.E. *Notiziario*

Organo ufficiale della Società per lo Studio delle Talassemie ed Emoglobinopatie - SO.S.T.E.

Volume 3, numero 4

Aprile 2004

IL PRESIDENTE INFORMA...

Cari soci, questo numero di SOSTE Notiziario è stato dedicato alla traduzione in italiano di alcune delle più significative relazioni tenutesi al TIF meeting, svoltosi nell'Ottobre dell'anno scorso a Terrasini-Palermo. Per questo il ringraziamento principale va al Dr. A. La Ferla e alla caparbietà del Dr. V. Caruso. La riuscita di questo evento, riconosciuta da più parti, è dovuta anche al contributo determinante dato da tutta la società e dall'impegno dei suoi soci.

Il CdA della SO.S.T.E. ha deciso di tradurre in italiano queste relazioni sia al fine di dare un servizio a tutti i soci che non conoscono bene la lingua inglese o a chi come gli infermieri professionali non hanno avuto possibilità o opportunità di studiarla, sia per far risaltare il ruolo centrale della SO.S.T.E., società scientifica italiana, nell'organizzazione dell'ultimo convegno TIF.

Vorrei rubarvi solo alcuni minuti informandoVi delle iniziative di questo anno che, benché non comprendano l'organizzazione di un convegno internazionale non sono, in alcun modo, meno importanti e rilevanti.

Comincerei con l'ultimo evento in or-

dine di data ma non di importanza: il III Convegno SO.S.T.E. che si terrà a Ferrara dal 14 al 16 Ottobre 2004 e sarà organizzato da Vincenzo De Sanctis la cui leadership nel settore delle talassemie è sicuramente riconosciuta a livello nazionale ed internazionale ed al quale siamo grati come società per il notevole contributo apportato. Consultate il programma preliminare al sito: www.soste.org ed inviate il Vostro abstract entro il 15/08/04 alla Segreteria Scientifica.

Per informazioni di tipo organizzativo potrete rivolgerVi alla Segreteria Organizzativa Chronos s.n.c. - Catanzaro, tel. 0961.744565-707833, e-mail: info@organizzazionechronos.it.

Durante il Convegno il pomeriggio del 14 Ottobre verrà dedicato all'attività scientifica in corso della società. Infine, durante il convegno si svolgerà l'assemblea dei soci con il rinnovo del consiglio di amministrazione come da statuto.

Altra iniziativa è il "Corso teorico-pratico su la diagnostica di Laboratorio dei difetti dell'Emoglobina" che si terrà a Palermo dal 23 al 24 Settembre 2004. Organizzatori il Dr. G. Ivaldi del Laboratorio di Genetica Umana dell'Ospedale "Galliera" di Genova e la Dr.ssa C. Di Girgenti del Laboratorio di Biologia Molecolare della U.O. Pediatria per le Emopatie Ereditarie dell'ARNAS "Civico e Benefratelli G. Di Cristina e M. Ascoli". L'esperienza dei colleghi garantisce il successo del corso aperto ad un massimo di n° 20 iscritti ma con la promessa che se vi dovessero essere numerose adesioni (lo speriamo vivamente!!!) si tenterà di ripeterlo l'anno prossimo. La segreteria

(continua a pag. 2)

IN QUESTO NUMERO	
Il Presidente informa...	
A. Maggio	pag. 1
Gestione del dolore nella drepanocitosi	
S. K. Ballas	pag. 2
Trattamento con idrossiurea in pazienti siciliani con microdrepanocitosi: risultati di uno studio a lungo termine	
P. Rigano et al.	pag. 4
Biomagnetometria SQUID: esperienza passata e nuove applicazioni per il futuro	
R. Fischer	pag. 5
Principi generali della misurazione del ferro corporeo mediante immagini RM	
F. T. Jensen	pag. 7
Prevalenza di complicazioni endocrine e bassa statura in pazienti con talassemia major: uno studio multicentrico internazionale	
V. De Sanctis et al.	pag. 8
Il trattamento dell'epatite cronica da virus C nei pazienti talassemici	
V. Di Marco	pag. 9

segue a pag 24

3° CONGRESSO NAZIONALE
SO.S.T.E.

Ferrara, 14/16 Ottobre 2004

PROGRAMMA PRELIMINARE

alle pagine 21-23

organizzativa è Eurocongressi, di Via Libertà, 78 Palermo, Tel. 091.302655, Fax 091.341533.

A Settembre, inoltre, in collaborazione con la Fondazione "Leonardo Giambrone" verrà organizzata una Consensus Conference per stilare delle linee guida sulla diagnosi ed il trattamento delle miocardiopatie (ancora, purtroppo, la prima causa di morte del paziente con emoglobinopatia!!!). Quattro tra i maggiori cardiologi che in Italia si occupano del problema verranno riuniti in una tre giorni di non-stop al fine di redigere un "consensus agreement" sull'argomento.

Inoltre, i colleghi Dr. M. Capra, Dr. M. Rizzo e Dr. C. Magnano hanno redatto una Flow-Chart sulla procedura di screening per le emoglobinopatie che è stata inserita nel sito SO.S.T.E. al fine di ricevere i suggerimenti di tutti i soci. Attualmente, questa Flow-Chart è in fase finale di elaborazione e verrà inviata all'Istituto Superiore di Sanità, Dr.ssa Taruscio, al fine di proporla come proposta di linee guida per lo screening della talassemia a livello nazionale.

Il Dr. Gianluca Forni si è fatto carico di presentare al prossimo convegno SO.S.T.E. una proposta di procedura di accreditamento per tutti i Centri di Talassemia in Italia.

La Dr.ssa Antonella Carollo del Centro di Microcitemia di Trapani ed il Dr. Roberto Giugno del Centro di Caltagirone stanno organizzando una giornata di aggiornamento presso le loro strutture ospedaliere.

Vorrei invitare altri colleghi, in particolare di altre regioni italiane, di farci conoscere se sono interessati ad organizzare corsi o giornate di aggiornamento presso le loro strutture. Metteremmo a disposizione tutto quanto di nostra competenza per la buona riuscita dell'evento.

Per finire vorrei spendere due parole sul sito SO.S.T.E. Il sito è visionabile facilmente e l'indirizzo è www.soste.org. Per accedere alla parte relativa al Forum e ad altre sezioni occorre essere in regola con la sottoscrizione. Il Forum potrebbe essere uno stimolo di crescita e di discussione per tutti noi ma, ad oggi, probabilmente per problemi di comunicazione e per il tempo che è sempre tiranno, è stato poco utilizzato.

Spero di non aver dimenticato nulla e Vi ringrazio per i pochi minuti rubatiVi!!!

Prof. A. Maggio

gestione del dolore nella drepanocitosi

Samir K. Ballas

*Cardeza Foundation for Hematologic Research
Jefferson Medical College - Philadelphia, PA (USA)*

I pazienti con anemia falciforme sperimentano differenti tipi di dolore, inclusi episodi dolorosi acuti (crisi), dolore cronico, dolore neuropatico, e dolore dovuto a condizioni di co-morbilità. Gli episodi di dolore acuto sono il tratto distintivo dell'anemia falciforme e la causa più comune di ospedalizzazione. Essi sono causati dal danno tessutale generato dal processo di falciformazione e dall'occlusione del microcircolo. Il danno tessutale rilascia numerosi mediatori dell'infiammazione che iniziano uno stimolo doloroso elettrico che viene trasmesso attraverso le fibre nervose periferiche A-d e C al corno dorsale del midollo spinale. Da qui lo stimolo attraversa verso la sezione controlaterale e sale lungo i tratti spinotalamici sino al talamo, che invia il messaggio al cervello dove lo stimolo viene percepito come dolore. Altri processi concomitanti possono influenzare la percezione del dolore. Un processo è di pertinenza delle fibre discendenti dal mesencefalo al corno dorsale che inibisce la trasmissione dello stimolo doloroso mediante le endorfine endogene. Un altro processo è di pertinenza delle comunicazioni tra talamo, la formazione reticolare ed il sistema limbico, che assieme modulano la risposta emozionale al dolore che può esacerbare o inibire l'intensità della percezione del dolore.

La gestione farmacologica del dolore include tre classi maggiori di composti: non-oppioidi, oppioidi, e adiuvanti (Tabella I). La maggiore differenza tra non-oppioidi e oppioidi è che i primi hanno un effetto con un tetto massimo che si riferisce ad una dose al di là della quale non c'è alcun effetto analgesico additivo. Le crisi dolorose che hanno una severità lieve o moderata sono trattate a casa con analgesici orali. Gli oppioidi di uso più comune a domicilio sono oxicodone (non in commercio in Italia, n.d.T.) + paracetamolo. Alcuni pazienti trattano il loro dolore a domicilio con un forte oppioide + un non-oppioide + un adiuvante. Il trattamento del dolore severo in pronto soccorso ed in ospedale dovrebbe essere aggressivo e seguire certe linee guida preferibilmente nell'ambito di una struttura multidisciplinare o interdisciplinare. La valutazione ed il giudizio, il trattamento appropriato, e l'opportuna predisposizione costituiscono i maggiori approcci ad una terapia razionale. Il trattamento del dolore cronico include se necessario approcci non farmacologici in aggiunta agli agenti farmacologici. Gli adiuvanti potenziano l'effetto analgesico degli oppioidi, migliorano i loro effetti avversi,

ed hanno il loro lieve potenziale analgesico. Gli anticonvulsivanti potrebbero essere utili qualora il dolore da drepanocitosi avesse una componente neuropatica. Il paracetamolo ha effetti analgesici ed antipiretici. Esso non ha alcun effetto antinfiammatorio. La dose totale giornaliera non deve superare i 6 g. negli adulti normali. Alte dosi danneggiano il fegato e potrebbero essere fatali. La dose giornaliera dovrebbe essere ridotta in presenza di malattia epatica. La dose giornaliera di farmaci in combinazioni (medicazioni che contengono paracetamolo + un oppioide, come Lonarid o Co-efferalgan) deve essere limitata in modo che non si superi il dosaggio limite di 6 g. di paracetamolo.

I farmaci antinfiammatori non-steroidi non selettivi (FANS) hanno significativi effetti collaterali gastrointestinali, renali ed ematologici, e dovrebbero essere usati con cautela. I COX-2 inibitori (Coxibs) hanno meno effetti gastrointestinali ma effetti collaterali renali simili ai tradizionali FANS.

Gli analgesici oppioidi hanno meno effetti collaterali sistemici dei FANS ma il loro uso nella drepanocitosi è spesso associato con leggende relative al comportamento da drogato ed alla tossicomania. Ci sono quattro classi maggiori di oppioidi: agonisti, agonisti parziali, misti agonisti-antagonisti, e antagonisti (Tabella I). Gli agonisti oppioidi sono usati molto spesso nel trattamento del dolore da drepanocitosi specialmente negli adulti. Gli agonisti oppioidi possono essere somministrati per varie vie (orale, sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, transdermica, ecc.) e vari metodi di somministrazione inclusa la infusione continua endovenosa, la pompa per l'analgesia controllata dal paziente (PCA), o l'iniezione intermittente. Petidina, Morfina, Idromorfina e Fentanil sono i maggiori analgesici oppioidi usati nel trattamento del dolore severo nel Pronto Soccorso e in Ospedale. L'oxicodone con la codeina (non in commercio in Italia, N.d.T.) sono i più usati a domicilio per trattare episodi di severità lieve o moderata. Gli oppioidi a lunga durata d'azione, come l'oxycontin (non in commercio in Italia, N.d.T.) e la morfina a rilascio controllato sono utili nel trattamento del dolore cronico in combinazione con oppioidi a breve durata d'azione per i picchi di dolore. Gli effetti collaterali degli analgesici oppioidi includono prurito, nausea, vomito, sedazione e depressione respiratoria. Crisi epilettiche possono essere associate con gli oppioidi specialmente con l'utilizzo prolungato di Petidina in alcuni pazienti. La tolleranza e la dipendenza fisica avvengono in alcuni pazienti, ma la tossicomania è rara. La brusca sospensione o la riduzione di dose degli oppioidi in alcuni pazienti precipita i segni di astinenza e i sintomi. Gli adiuvanti hanno i loro propri effetti collaterali che includono sedazione, disfunzione sessuale, letargia e cardiotoxicità nel sovradosaggio. Il loro uso dovrebbe essere monitorato attentamente.

L'utilizzo razionale degli analgesici nella drepanocitosi offre ai pazienti sollievo dal dolore e minimizza la sofferenza associata con gli episodi di dolore acuto e le sindromi da dolore cronico.

Tabella I

Agenti farmacologici comunemente usati nel trattamento del dolore drepanocitico
<i>Analgesici non-oppioidi</i>
Paracetamolo
Farmaci antinfiammatori non-steroidi
COX-inibitori non selettivi
Acido acetilsalicilico (Aspirina)
e composti correlati
Ibuprofene
Naprossene
Ketorolac
COX-2 inibitori selettivi (Coxibs)
Celecoxib
Rofecoxib
Valedocoxib
Parzialmente selettivi
Meloxicam
Tramadolo
<i>Analgesici oppioidi</i>
Oppioidi agonisti
Codeina
Oxicodone
Morfina
Petidina
Idromorfone
Metadone
Fentanil
Agonisti parziali
Buprenorfina
Misti agonisti-antagonisti
Pentazocina
Nalbufina
Butorfolo
<i>Adiuvanti</i>
Antistaminici
Antidepressivi
Anticonvulsivanti
Benzodiazepine
Fenotiazine
Antiemetici
Lassativi
Altri agenti vari

BIBLIOGRAFIA

1. Ballas, SK. Sickle cell pain. Progress in Pain research and management Vol. II IASP Press, Seattle, 1998.
2. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. NEJM 1991; 325:11-16.
3. Benjamin LJ, Swinson GI, Nagel RL. Sickle cell anemia day hospital: an approach for the management of uncomplicated painful crises. Blood 2000; 95:1130-1137.
4. Ballas SK. Sickle cell anemia: Progress in pathogenesis and treatment. Drugs 2002; 62:1143-1172.

trattamento con idrossiurea in pazienti siciliani con microdrepanocitosi: risultati di uno studio a lungo termine

Paolo Rigano, Disma Renda, Andrea Mancuso, Aurelia Banco, Maria Gioia*, Veronica Di Salvo, Aurelio Maggio

Divisione di Ematologia II Ospedale V. Cervello - Palermo

*Laboratorio di Ematologia Clinica Ospedale V. Cervello - Palermo
Istituto di Radiologia Policlinico P. Giaccone - Palermo

Introduzione e scopo dello studio

La microdrepanocitosi è una malattia presente nelle aree geografiche dove sono frequenti i geni βS e $\beta Thal$. Questo è il caso della Sicilia dove la prevalenza dei portatori del gene $\beta Thal$ è di circa il 6% ed in alcune aree il gene Beta S è molto frequente. Nel 2002 l'Osservatorio Epidemiologico Regionale Siciliano ha segnalato 560 pazienti affetti da malattia drepanocitica di cui 445 con genotipo $\beta S/\beta Thal$. Nei pazienti siciliani con microdrepanocitosi il fenotipo è eterogeneo perché il gene βS si combina con numerose mutazioni del gene $\beta Thal$ (1).

Studi clinici sui pazienti adulti con anemia falciforme hanno dimostrato che l'Idrossiurea (HU) è efficace nel ridurre la frequenza di crisi falcemiche, ospedalizzazioni e trasfusioni (2) ed inoltre è stata recentemente segnalata una riduzione della mortalità (3). Gli studi sull'efficacia dell'HU nella microdrepanocitosi sono pochi e su casistiche non molto ampie. In questi studi sembra che l'HU abbia in questi pazienti una maggiore efficacia clinica (4) (5).

Noi abbiamo rivalutato i dati clinici ed ematologici nei pazienti con microdrepanocitosi trattati con HU. Lo scopo era di valutare l'efficacia dell'HU nella riduzione delle crisi falcemiche e delle ospedalizzazioni dopo 2 anni di trattamento rispetto ai 2 anni precedenti al trattamento, inoltre ne abbiamo valutato la storia clinica dopo un lungo follow-up.

Metodi

42 pazienti (18 maschi, età 36 anni range 18-53) con microdrepanocitosi sono stati trattati con HU (dose media 15 mg/kg range 10 -30 mg/kg) per un follow-up medio di 6.6 anni (range 3-9 anni). 2 pazienti avevano il genotipo $\beta o / \beta S$ e 20 $\beta + / \beta S$. Tutti avevano avuto 3 o più crisi falcemiche per anno prima di iniziare l'HU.

Risultati

Abbiamo osservato una riduzione significativa delle crisi falcemiche (da 7.8 ± 6.9 crisi per anno a 0.9 ± 1.8 per anno, $P < 0.0001$), delle ospedalizzazioni (da 2.5 ± 2.9 per anno a 0.3 ± 1.5 , $P < 0.0001$), e dei giorni di ospedalizzazione (da 22.4 ± 21.9 per anno a 1.2 ± 2.3 , $P < 0.0001$). La riduzione delle crisi falcemiche pertanto è stata dell'86% rispetto ai 2 anni precedenti ($P < 0.001$). 19 pazienti non hanno avuto nessuna crisi. I dati ematologici hanno mostrato un incremento significativo dell'MCV (da 71.4 a 97.5, $P < 0.0001$) e dell'HbF (da 7.5 a 25.2 %, $P < 0.0001$), e un decremento dei WBC (da 11.4 a 9.2 $P < 0.01$) e dei reticolociti (da 14.1 a 10.2, $P < 0.01$). Vi è stata inoltre una variazione nella densità eritrocitaria e reticolocitaria con riduzione delle cellule iperdense (ADVIA 120) ed una modifica delle curve di distribuzione della densità eritrocitaria. Il livello di eritropoietina si è incrementato significativamente dopo un mese di trattamento.

Dopo una media di 6.6 anni di follow-up 40 pazienti sono vivi. 2 pazienti morirono per una cirrosi scompensata HCV positiva.

Durante il follow-up si sono osservate le seguenti complicanze: 1 ACS, 1 Stroke, 2 infarti del miocardio, 4 necrosi ossee.

Abbiamo inoltre valutato le RMN cerebrali di 15 pazienti prima del trattamento con HU e dopo una media di 6.9 anni di follow-up. 1 paziente ha avuto uno stroke durante il trattamento ed in 4 pazienti si sono osservate nuove lesioni ischemiche cerebrali asintomatiche. Questi 5 pazienti avevano avuto una notevole riduzione delle crisi falcemiche.

Nessun paziente ha avuto leucemie o altri tumori. Non abbiamo osservato effetti collaterali importanti.

Un gruppo di pazienti con sovraccarico di ferro furono trattati con Deferiprone. Non abbiamo osservato nessuna interazione con l'HU.

Conclusioni

Questo studio conferma l'efficacia dell'HU nel migliorare il quadro clinico nelle sindromi falcemiche. Dopo un lungo follow-up non abbiamo osservato effetti collaterali importanti e neoplasie. Il farmaco però non sembra essere efficace nel prevenire il danno ischemico cerebrale.

Deve inoltre essere ancora verificata la sicurezza dopo trattamenti molto prolungati (età pediatrica).

BIBLIOGRAFIA

- Schilirò G., Spina M., Giambelluca E., Maggio A. *Am J Haemat.* 1990; 33:81-85
- Charache S., Terrin ML., Moore RD. et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl. J Med.* 1995; 20: 1317-22
- Steinberg MH., Barton F., Castro O. et al Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia. Risk and benefit up to 9 years of treatment. *Jama* 2003; 289: 1645-51.
- Loukopoulos D., Voskaridou, Kalotychou et al Reduction of the clinical severity of sickle cell/beta thalassemia with hydroxyurea: the experience of a single Centre in Greece. *Blood Cells molec dis* 2000; 26 (5): 453-66.
- Rigano P. Rodgers GP. Renda D. et al. Clinical and hematological responses to hydroxyurea in Sicilian patients with HbS / β Thalassemia. *Hemoglobin* 2001; 25: 9-17.

biomagnetometria squid: esperienza passata e nuove applicazioni per il futuro

Roland Fischer

Children's Hospital and Research Center at Oakland (USA) and University Clinic Hamburg-Eppendorf (Germany)

La biosuscettometria si è sviluppata nel corso delle ultime decadi da uno strumento di Fisica, usando la moderna tecnologia "Low TC-SQUID" (4°K), sino ad un prototipo per applicazioni cliniche, che ha dato origine a sistemi commercialmente disponibili, con l'ultima generazione installata presso i centri ematologici di Torino e Oakland. I primi sistemi 1, 2 hanno usato metodi di calibrazione ed analisi derivati empiricamente, mentre i sistemi commerciali 3, 5 fanno uso di procedure totalmente analitiche ed uguali protocolli. Sino ad oggi, la maggior parte dei sistemi ha utilizzato bobine superconduttrici DC a campi magnetici localizzati non omogenei (20-30 mT), comunque in due nuove linee di sviluppo vengono utilizzate bobine AC (8-10 Hz) a campi magnetici estesi omogenei di Hemholtz (100 mT). Gli sviluppi più recenti sono basati sia su una tecnologia "High TC-SQUID" (77°K), sia su una tecnologia basata sulla magneto-resistenza a temperatura ambiente.

Suscettometria epatica (splenica)

Visto che il 70-90 % del ferro di deposito è concentrato nel fegato e nella milza, la biosuscettometria è stata applicata al fegato dei pazienti con Emocromatosi Ereditaria ed al fegato e alla milza dei pazienti con sovraccarico di ferro da terapia trasfusionale cronica (Talassemia, drepanocitosi, Leucemia, malattie ematologiche rare). La suscettometria biomagnetica epatica (BLS) è diventato il metodo non invasivo di misurazione del ferro epatico più accurato. Come la scansione quantitativa in risonanza magnetica (qMRI), è un metodo di misurazione volumetrica non-specifica delle proprietà paramagnetiche di un certo volume di fegato. Comunque la BLS fa uso della più diretta relazione tra la suscettibilità magnetica di volume del ferro ferritinico/emosiderinico e la concentrazione epatica di ferro (LIC), che si applica in via di principio anche alla milza. La BLS è stata validata mediante la determinazione fisico-chimica della concentrazione di ferro in campioni di fegato a fresco, principalmente da biopsie di pazienti con Emocromatosi Ereditaria. (2) Specialmente, è venuta fuori l'utilità per il medico che si occupa di pazienti talassemici, per la relazione tra la LIC e gli altri parametri, rispettivamente regime trasfusionale e chelante.

Nella Talassemia, le applicazioni principali sono:

- monitoraggio annuale o biennale dei depositi epatici di ferro per l'adeguamento del regime di trattamento chelante,
- determinazione del deposito di ferro per una eventuale intensificazione del trattamento chelante prima del trapianto di cellule staminali emopoietiche (HST),
- inizio della terapia ferro-chelante in bambini con β -Talassemia Major, in pazienti con HbE-Talassemia o Talassemia Intermedia,
- inizio della salassoterapia dopo HST,
- determinazione dell'efficacia a lungo termine di nuovi chelanti del ferro.

Suscettometria cardiaca ed altre applicazioni

Dal lavoro di Jensen e co. nei pazienti non-talassemici trasfusi senza alcuna terapia chelante, ci si possono aspettare valori di concentrazione cardiaca di ferro (HIC) tra 200 e 1600 mg/g peso a fresco. Inoltre, il recente sviluppo di un metodo T2* per la determinazione della HIC ha incoraggiato lo studio della suscettometria biomagnetica del cuore. Alcuni dei problemi insorgenti sono già stati investigati nel contesto della pletismografia a suscettibilità magnetica. Le prime simulazioni con una HIC di 1000 mg/g peso a fresco mostrano che il segnale magnetico spaziale dalla parete cardiaca anteriore del ventricolo sinistro può essere ben oltre il livello di rumore magnetico ambientale, mentre il segnale magnetico temporale sisto-

diastolico è relativamente piccolo. L'interferenza del segnale polmonare dipenderà largamente dalla distanza del polmone dal centro del campo visivo del rilevatore. Per un inserimento realistico dei dati geometrici è disponibile l'ecografia standard (B- e M-mode).

In futuro altri tessuti di interesse ematologico con sovraccarico marziale, vicini alla superficie corporea (midollo osseo, muscolo), potranno essere studiati con metodi suscettometrici.

A dispetto delle moderne tecniche di diagnostica per immagini del fegato, che aggiungeranno una nuova qualità di informazioni al trattamento delle malattie da sovraccarico marziale, la praticabilità di una suscettometria biomagnetica SQUID del fegato manterrà il suo posto nel monitoraggio di routine del sovraccarico di ferro nella Talassemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Farrell DE, Tripp JH, Zanzucchi PE, Brittenham GE, Muir WA. Magnetic measurements of human iron stores. *IEEE Trans Magn* 1980;MAG-16:818-23.
2. Brittenham GM, Farrel DE, Harris JW; Feldmann ES, Danish EH, MuirWA, Tripp JH, Bellon EM. Magnetic susceptibility measurement of human iron stores. *N Eng J Med* 1982;307: 1671-75.
3. Paulson DN, Fagaly RL, Toussaint RM, Fischer R. Biomagnetic susceptometer with SQUID instrumentation. *IEEE Trans Magn* 1991; MAG-27:3249-52.
4. Hartmann W, Schneider L, Wirth A, Dordelmann M, Zinser D, Elias H, Languth W; Ludwig W, Kleihauer E. Liver susceptometry for the follow up of transfusional iron overload. In: Hoke M, Erne SN, Okada YC, Romani GL, eds. *Biomagnetism: Clinical Aspects*. Amsterdam: Elsevier, 1992:589-93.
5. StarrTN, Fischer R, EwingT, Longo F, Engelhardt R, Trevisoli E, Fagaly RL, Paulson DN, Piga A. A new generation SQUID biosusceptometer. In: Nenonen J, Ilmoniemi RJ, Katila T, eds. *Biomag 2000: Proceedings 12th Int Conf Biomagnetism*. Espoo, Finland: Helsinki University of Technology, 2001:9869.
6. Fischer R. Liver iron susceptometry. In: W Andrae W, Nowak H, eds. *Magnetism in Medicine: A Handbook*. Berlin: Wiley-VCH, 1998:286-301.
7. Carneiro AAO, Baffa O, Fernandes JP, Zago MA. Theoretical evaluation of the susceptometric measurement of iron in human liver by four different susceptometers. *Physiol Meas* 2002;23:683-93.
8. Della Penna S, Del Gratta C, Cianflone F, Erne SN, Granata C, Pentiricci A, Pizzella V; Russo M, Romani GL. An AC magnetising field susceptometer for liver iron concentration assessment. In: Nowak H, Haueisen J, Giessler F, Huonker R, eds. *Biomag 2002: Proc 13th Int Conf Biomagnetism*. Berlin:VDEVerlag, 2002: 1072-4.
9. Farrell D. Clinical magnetic susceptibility instrumentation: history and outlook. In: Nowak H, Haueisen J, Giessler F, Huonker R, eds. *Biomag 2002: Proc 13th Int Conf Biomagnetism*. Berlin:VDE Verlag, 2002: 1055.
10. Kumar S, Avrin WF, Hecht D, Trammel HS, Perry AR, Freeman WN, McManus T. A room-temperature susceptometer to measure liver iron: susceptometer design and performance. In: Nowak H, Haueisen J, Giessler F, Huonker R, eds. *Biomag 2002: Proc 13th Int Conf Biomagnetism*. Berlin: VDE Verlag, 2002: 1066-68.
11. Fischer R, Tiemann C, Engelhardt R, Nielsen P, Durken M, Gabbe EE, Janka G. Assessment of iron stores in children with transfusion siderosis by biomagnetic liver susceptometry. *Am J Hematol* 1999;60:289-99.
12. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, Lucarelli G. Hepatic iron concentration and mobilizable body iron in thalassemia major. *New Engl J Med* 2000;343:327-31.
13. Nielsen P, Kordes U, Fischer R, Engelhardt R, Janka GE. SQUID-Biosuszeptometrie bei Eisenüberladungskrankheiten in der Hamatologie. *Klin Padiatr* 2002;214:218-22.
14. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: Report of an NIDDK Workshop. *Blood* 2003; 101:15-9.
15. Fischer R, Engelhardt R, Nielsen P, Gabbe EE, Heinrich HC, Schmiegel WH, Wurbs D. Liver iron quantification in the diagnosis and therapy control of iron overload patients. In: Hoke M, Erne SN, Okada YC, Romani GL, eds. *Biomagnetism: Clinical Aspects*. Amsterdam: Eisevier, 1992:585-9
16. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Indirect evidence for the potential ability of magnetic resonance imaging to evaluate iron content in patients with transfusional iron overload. *MAGMA* 2001; 12: 153-66.
17. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22: 2171- 79.
18. Maniewski R. Magnetic studies on mechanical activity of the heart. *Crit Rev Biomed Eng* 1991; 19:203-29.
19. Clark PR, St. Pierre TG. Quantitative mapping of transverse relaxivity ($1/T_2$) in hepatic iron overload: a single spin-echo imaging methodology. *Magn Reson Imaging* 2000;18:431-8.

principi generali della misurazione del ferro corporeo mediante immagini rm

Finn Tagehøj Jensen

*Center for Nuclear Magnetic Resonance Skejby Sygehus
Aarhus University Hospital - Aarhus (Denmark)*

Nella maggior parte delle applicazioni cliniche della RM le differenze intrinseche nelle proprietà di risonanza magnetica nucleare, come il tempo di rilassamento o la densità protonica, tra i tessuti adiacenti sono abbastanza ampie da consentire di distinguere, scegliendo appropriatamente una sequenza di impulsi, le strutture vicine, ed il contrasto d'immagine risultante è sufficiente ai fini diagnostici. Il contrasto nelle immagini RM nasce principalmente dalle differenze dalla distribuzione eterogenea dei tempi di rilassamento tissutali, e la mancanza della necessità di mezzi di contrasto in molte importanti applicazioni è uno dei maggiori vantaggi della RM.

In molte immagini RM l'intensità di segnale in una data sede dipende da una combinazione di differenti fattori: ci possono essere parecchie popolazioni protoniche differenti, presenti ognuna con la sua propria densità protonica M_0 , tempi di rilassamento T1 e T2, e vi possono essere variazioni intrinseche nella suscettibilità magnetica, e forse vi possono essere gradienti di campi magnetici associati. Si ottiene un buon contrasto tra regioni differenti quando variano queste proprietà intrinseche. In pratica nelle immagini i determinanti primari del contrasto sono i tempi di rilassamento. Agenti di contrasto come il ferro tentano di modificare il T1, T2 e T2*.

Il problema adesso è come convertire delle immagini qualitative in risultati quantitativi che ci diano una stima delle concentrazioni di ferro nei differenti organi. Il segnale RM origina dai protoni mobili nei tessuti ed il contrasto d'immagine origina dalle variazioni tra le regioni di densità simile all'acqua solvente e i tempi di rilassamento T1 longitudinale, e T2 trasverso dei protoni associati.

Generalmente le regioni con valori T1 breve appaiono brillanti nelle immagini pesate in T1 e le regioni con T2 breve appaiono scure nelle immagini pesate in T2. La presenza di ioni magnetici può alterare il T1 ed il T2, e quindi il contrasto dei tessuti. Molti ioni metallici (sodio, potassio, calcio, magnesio e zinco) sono non-magnetici e non hanno alcun impatto sul segnale RM. Tuttavia, ioni del gruppo di transizione (ferro, manganese e rame) e del gruppo delle terre rare (gadolinio e disprosio) esibiscono momenti magnetici non-zero in molti composti e hanno il potenziale di interferire sul contrasto RM.

La capacità di uno ione magnetico di influenzare i tassi di rilassamento protonico dipende sia dalla sua concentrazione sia dalla sua rilassività. La rilassività dipende dalla distribuzione e dal composto chimico nel quale si trova lo ione. Quindi la sola concentrazione ad es. del ferro non è sufficiente a determinare la sua capacità di influenzare il contrasto. La maggior parte del ferro non eminico nei differenti organi è in una forma mineralizzata (ferridrite), associata con ferritina ed emosiderina. Dentro il cytosol ci sono basse concentrazioni di molte proteine a basso peso molecolare che contengono ferro, che costituiscono il pool labile del ferro (LIP). La concentrazione totale di ferro nel LIP in condizioni normali è troppo bassa per influenzare le immagini RM.

Tutti i materiali magnetici presenti nei tessuti riducono i tempi di rilassamento sia T1 che T2. Comunque l'effetto prevalente dipende dall'ambiente chimico delle specie magnetiche. Aggregati di particelle magnetiche, largamente schermate dall'acqua mediante un guscio proteico (ad es. ferritina ed emosiderina), esercitano il loro effetto sul contrasto RM sfasando la rotazione magnetica dei protoni che si diffondono nelle loro vicinanze. Questo è chiamato effetto suscettibilità o meccanismo della sfera esterna. Esso riduce il tempo di rilassamento T2 dei protoni e produce aree scure sia nelle immagini RM pesate in T1 sia in T2. Al contrario, il ferro in soluzione con esposizione diretta alle molecole d'acqua esercita il suo maggior effetto per diretto contatto con le molecole d'acqua. Questo è detto effetto scambio rapido o meccanismo della sfera interna, che riduce il T1, e in linea di principio provoca segnali più luminosi nelle immagini pesate in T1. Poiché la ferritina e l'emosiderina agiscono mediante il meccanismo della sfera esterna, l'effetto maggiore del ferro epatico nelle immagini RM è una riduzione di T2 con un effetto piccolo, ma diverso da zero, su T1. Man mano che la potenza del campo magnetico dello scanner viene aumentata, anche la magnetizzazione di ferritina ed emosiderina aumenta ed il campo magnetico indotto attorno a queste particelle aumenta in intensità ed estensione. Questo a sua volta aumenta lo sfasamento dei protoni dell'acqua in vicinanza della particella, e questo effetto è la fonte dell'aumento di contrasto ferro-dipendente e dell'accorciamento di T2 con l'aumentare della potenza del campo magnetico. Ad oggi, lo sforzo maggiore è stato fatto nel calcolo dell'accorciamento di T2 e T2* in termini di concentrazione tissutale locale di ferro, e nello studio di tecniche di immagini RM per rilevare questo effetto nella maniera più efficace. Le difficoltà nel creare modelli della distribuzione fisiologica del ferro ed altri fattori hanno impedito sinora, comunque, un calcolo quantitativamente preciso della concentrazione di ferro dalla misurazione

dei valori di T2, che viene misurata normalmente in maniera empirica o a posteriori.

Gli studi iniziali sono stati effettuati utilizzando 1,5 Tesla e magneti a potenza più bassa, ma si è notato subito che il contrasto aumenta rapidamente utilizzando magneti a più alta potenza. Comunque, scanner clinici con tutte le caratteristiche che operano a 3 Tesla stanno adesso entrando nell'uso normale. Come risultato, lo studio del contrasto ferro-dipendente ad elevate potenze di campo magnetico è ora molto più fattibile di prima e sarà preferito in futuro.

Anche un aumento nell'utilizzo di modelli a priori per la distribuzione del ferro nelle cellule di differenti tessuti potrà in futuro dare stime migliori della concentrazione di ferro nei differenti tessuti. Dalla rappresentazione dell'assorbimento e digestione del ferro in differenti tipi cellulari possono essere proposti e discussi possibili modelli di rilassamento:

- 1) Il ferro in forma di ferro libero chelabile del pool labile che dà effetti di scambio rapido
- 2) Il ferro concentrato nelle molecole di ferritina che dà effetti di scambio rapido, effetti compartimentali ed anche effetti di suscettibilità
- 3) Il ferro concentrato nell'emoderina che dà massicci effetti di suscettibilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Munro HN, Linder MC. Ferritin: Structure, Biosynthesis, and Role in Iron Metabolism. *Physiological Reviews* 1978; 58:317-396.
2. Wixom RL, Prutkin L, Munro HN. Hemosiderin: Nature, Formation, and Significance. *International Review of Experimental Pathology* 1980; 22: 193-225.
3. Vymazal J, Brooks RA, Zak O, et al. T1 and T2 of Ferritin at Different Field Strengths: Effect on MRI. *Magn Reson Med* 1992; 27:368-374.
4. Bronskill MJ, Sprawls P, Editors: *The Physics of MRI*: Gore JC, Kennan Rp, Zhong J. MRI Contrast Agents-Principles and Constraints. American Association of Physics in Medicine; Monograph no.21, 1993.
5. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Ellegaard J. Non-invasive assessment of tissue iron overload in the liver by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol* 1994; 87: 171-184.
6. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22:2171-2179.
7. Schenck JF. Magnetic resonance imaging of the brain iron. *J Neurol Sci* 2003; 207:99-102.

prevalenza di complicazioni endocrine e bassa statura in pazienti con talassemia major: uno studio multicentrico internazionale

Vincenzo De Sanctis (Ferrara, Italy); Androulla Eleftherion (Nicosia, Cyprus); Cristina Malaventura (Ferrara, Italy); Antonino Mangiagli (Siracusa, Italy); Aurora Feliu - Torres (Combate De Los Pozos, Argentina); Waqar Ahmed Khan (Dhaka, Bangladesh); John Wu (Vancouver, Canada); Ashraf T soliman (Alexandria, Egypt); Usama Roshdy El Safy (Zagazig City, Egypt); Vassili Ladis (Athens, Greece); Farmaki - Tomazou Kallistheni (Corinth, Greece); Platis Odissefs (Corinth, Greece); Vincent Lee (Hong Kong); R.K. Marwaha (Chandigarh, India); Rajiv Kumar Uaipur, India); Archana Dayal Arya (New Delhi, India); Hamid Hoorfar- Alireza Moafi (Iran); Hala Salleh Al-Rimawi (Jordan); Mohammed Khalid Al-Abdul Aali (Kingdom of Saudia Arabia); Ai-Sim Goh (Penang, Malaysia); Farzana Khaathoon (Maldives); P. A. Jayaprakash - Samir Al Azzawi (Muscat, Oman); Asim Oidwai (Karachi, Pakistan); Issa Tarazi (Gaza City, Palestine); Ion Ivan M.D. (Bucharest, Romania); Vladareanu Florentia (Romania); Ivy Ng (Singapore); June Lou (Singapore); Shahina Daar (Sultanate of Oman); Ching- Tien Peng (Taichung, Taiwan); Jimmy P.S. Chern (Tao- Yuan city, Taiwan); Pippa Gillham (Berkshire, UK)

I dati riguardanti la prevalenza di ritardo di crescita e disfunzioni endocrine nei pazienti con Talassemia Major sono limitati. Noi riferiamo i risultati preliminari di uno studio cooperativo sulle complicazioni endocrine in un'ampia serie di pazienti con Talassemia Major. I dati sono stati raccolti in tutti i casi di bassa statura ed endocrinopatia, osservate in una serie di 3817 pazienti con Talassemia Major seguiti in 29 Dipartimenti di Pediatria ed Ematologia. Di questi, il 36,5 % erano sopra i 16 anni. E' stato studiato un modulo standard specialmente per registrare il tipo di endocrinopatia, il sesso, l'età ed i livelli di ferritina. Inoltre, nel modulo sono state registrate anche le complicanze della terapia e l'incidenza di compromissione epatica. Il ritrovamento più comune è stato la mancanza dei cambiamenti puberali (16,5% maschi e 14,4% femmine erano in stadio prepuberale dopo i 16 anni). Il livello medio di ferritina era 4193 ng/ml per i maschi e 4262 ng/ml per le femmine. In 124 pazienti era presente ipotiroidismo primario (3,2%) e in 121 diabete mellito insulindipendente (3,2%). La concentrazione serica media di ferritina era rispettivamente di 4228 ng/ml e 3585 ng/ml. Iparatiroidismo è stato riscontrato in 265 pazienti (6,9%). L'incidenza era leggermente più alta nelle fem-

mine (7,4% vs 6,5%). La concentrazione serica media di ferritina era di 4376 ng/ml. La bassa statura era presente nel 30,8% dei pazienti e la prevalenza di deficit di ormone della crescita era del 7,8%. Comunque, è rilevante notare che nessuna rilevazione sistematica della secrezione di ormone della crescita è stata effettuata nei Centri partecipanti. Non è stato riportato alcun caso di insufficienza surrenalica. Globalmente nei pazienti con endocrinopatie la compliance era più bassa e l'incidenza di disfunzioni epatiche più alta. È importante che i medici siano consci che si possono sviluppare anomalie endocrine, poiché nei pazienti con Talassemia Major possono essere coinvolte numerose ghiandole endocrine, e la loro aspettativa di vita è ora molto aumentata. Quindi, una valutazione periodica dovrebbe essere effettuata nella Talassemia con sovraccarico marziale, particolarmente dopo gli 11 anni d'età. L'incidenza di complicazioni endocrine differiva tra i Centri, particolarmente per la prevalenza dell'ipoparatiroidismo, del diabete mellito insulinoindipendente e dell'ipotiroidismo primario. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per analizzare la suscettibilità a certe endocrinopatie nelle differenti nazioni.

In conclusione, poiché il sovraccarico di ferro ed il danno epatico sembrano essere i fattori più importanti responsabile delle complicazioni endocrine, sono imperative una adeguata compliance alla terapia chelante e rigide precauzioni contro le infezioni epatiche.

Noi crediamo che il nostro studio internazionale sia stato utile per molte ragioni:

1. Per ottenere maggiori informazioni sull'incidenza di bassa statura e complicazioni endocrine nei vari paesi
2. Per delucidare i problemi che dovremo affrontare in futuro
3. Per pianificare protocolli di indagine e trattamento in futuro.

Noi saremmo felici di favorire l'estensione di questo studio in altri paesi con i consigli derivanti dalle conoscenze già acquisite, e siamo anche preparati a partecipare attivamente

il trattamento dell'epatite cronica da virus C nei pazienti talassemici

Vito Di Marco

Cattedra di Gastroenterologia Università di Palermo

Il danno epatico nei pazienti con talassemia major è frutto di un processo multifattoriale in cui giocano un ruolo determinante il sovraccarico di ferro e l'infezione cronica da virus C (HCV). Oltre il 70% dei pazienti affetti da epatite e talassemia major hanno una positività per gli anticorpi anti-HCV (1). L'infezione cronica da virus C è più frequente tra i pazienti che sono stati sottoposti ad un elevato numero di trasfusioni prima del 1990. La disponibilità di test sierologici specifici per la ricerca degli anticorpi anti-HCV nei donatori di sangue ha praticamente annullato il rischio di trasmissione dell'infezione da HCV (2).

Una corretta valutazione clinica del danno epatico nei soggetti talassemici è indispensabile per potere scegliere una adeguata terapia (il regime della terapia ferrochelante e/o l'eventuale terapia antivirale) e porre una corretta prognosi (complicanze dopo il trapianto di midollo osseo, sviluppo di cirrosi epatica, severa siderosi di altri organi). Oltre ai comuni parametri di laboratorio che esprimono il danno epatico cronico è necessario eseguire i markers di replicazione del virus C. La ricerca dell'HCV-RNA è indispensabile perché solo il 50% dei soggetti talassemici con infezione da virus C risultano positivi con test qualitativo in PCR. Oltre il 60% dei soggetti talassemici hanno una infezione da genotipo 1b (3). L'identificazione del genotipo virale non è necessario per una corretta diagnosi, ma può essere utile per predire l'efficacia dell'eventuale terapia antivirale. Nel 20% circa dei soggetti con talassemia major la ricerca dell'HGV-RNA risulta positivo, ma i dati disponibili dimostrano che l'infezione da virus dell'epatite G non determina un danno epatico cronico o peggiora il danno da virus C (4). Pertanto la ricerca dell'HGV-RNA, al di fuori di studi sperimentali, non è necessaria per una corretta valutazione del danno epatico. La stessa evidenza è stata prodotta per l'infezione del virus TTV (transfusion transmitted virus). La biopsia epatica nei soggetti talassemici con evidenza biochimica e sierologica di danno epatico cronico, ha lo scopo di valutare il grado di infiammazione e lo stadio della fibrosi e permette di misurare la concentrazione intraepatica del ferro con un test quantitativo (5).

Negli ultimi dieci anni diversi studi clinici controllati hanno dimostrato l'efficacia della terapia con α -interferon (IFN) nelle malattie croniche da HCV. Gli obiettivi del

trattamento sono la completa e definitiva eliminazione del virus C, la riduzione dell'infiammazione epatica e la prevenzione della cirrosi epatica. La biopsia epatica dei pazienti con anti-HCV positivo e con attiva replicazione virale (HCV-RNA positivo) dimostra un danno epatico cronico con lieve o moderata infiammazione, ma nel 15-30% dei soggetti è evidente una cirrosi epatica (1,3).

È possibile trattare con IFN i pazienti con elevati valori di transaminasi che sono positivi per anti-HCV e HCV-RNA e che hanno una evidenza istologica di danno epatico cronico con o senza cirrosi. La terapia è controindicata per i pazienti con cirrosi epatica avanzata o scompensata, con evidenza di malattie croniche autoimmuni, con miocardiopatie scompensate o con gravi aritmie cardiache, con diabete mellito scompensato e con malattie renali gravi.

Due studi clinici condotti in centri Italiani (3,6) hanno dimostrato che l'IFN ricombinante somministrato alla dose di 3 MU/m² tre volte la settimana per 12-15 mesi determina la completa e duratura "clearance" del virus C nel 30-40% dei pazienti talassemici con epatite cronica da virus C. La valutazione della risposta alla terapia si basa sulla stabile normalizzazione dei valori delle transaminasi e la scomparsa dell'HCV-RNA dal siero durante la terapia e nei sei mesi successivi.

Nei pazienti in cui la terapia è efficace la negativizzazione dell'HCV-RNA è precoce (generalmente durante i primi tre mesi di terapia), mentre la normalizzazione delle transaminasi può essere osservata tardivamente o non esserci per la presenza del sovraccarico del ferro. Pertanto l'efficacia del trattamento antivirale deve essere valutata con il controllo dell'HCV-RNA sierico. Se non si ottiene la negativizzazione dell'HCV-RNA nei primi tre mesi di terapia, la probabilità di una efficacia a lungo termine della terapia è estremamente bassa (inferiore al 5%).

Nei pazienti con HCV-RNA negativo al terzo mese, la terapia deve essere continuata fino al dodicesimo mese indipendente dall'andamento delle transaminasi. Il trattamento antivirale può essere definito efficace (risposta sostenuta) se per i sei mesi successivi alla fine della terapia l'HCV-RNA rimane negativo. Non è necessario ripetere una biopsia epatica per confermare l'efficacia del trattamento. Un follow-up di oltre 3 anni conferma una risposta sostenuta nel 35-40% dei pazienti.

L'assenza di cirrosi e un genotipo 2 o 3 sono i principali predittori di efficacia della terapia. Nei soggetti giovani una risposta sostenuta non è influenzata dalla concentrazione intraepatica di ferro (7).

Il trattamento combinato con IFN e ribavirina si è dimostrato più efficace della monoterapia ma nei pazienti talassemici questa terapia può indurre una anemia

emolitica grave. La risposta virologica sostenuta nei pazienti talassemici trattati con IFN e ribavirina è più alta rispetto a monoterapia, ma il consumo di sangue può aumentare del 30-50% (8,9,10).

Negli ultimi anni l'introduzione della terapia con peginterferon (PEG-IFN) e la sua combinazione con la ribavirina ha determinato un notevole aumento della percentuale di risposta sostenuta. Dati preliminari (Di Marco, dati non pubblicati) mostrano che nei pazienti con talassemia major ed epatite cronica C il trattamento con alfa-2b PEG-IFN alla dose di 1 mg/Kg/settimana determina una risposta virologica sostenuta in una percentuale inferiore a quella ottenuta con la terapia con IFN ricombinante.

BIBLIOGRAFIA

1. Resti M, Azzari C, Rossi ME et al. Hepatitis C virus antibodies in a long-term follow-up of beta-thalassaemic children with acute and chronic non-A non-B hepatitis. *Eur J Pediatr*. 1992;151:573.
2. Prati D, Zanella A, Farma E et al. A multicenter prospective study on the risk of acquiring liver disease in anti-hepatitis C virus negative patients affected from homozygous b-thalassaemia. *Blood* 1998; 92: 3460.
3. Di Marco V, Lo Iacono O, Almasio P, et al: Long-term efficacy of α -interferon in b-thalassaemia with chronic hepatitis C. *Blood* 1997; 90: 2207.
4. Sampietro M, Corbetta N, Cerino M, et al.: Prevalence and clinical significance of hepatitis G virus infection in adult beta-Thalassaemia major patients. *Br J Haematol* 1997, 97: 904.
5. Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G et al: Needle liver biopsy in thalassaemia: analysis of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol* 1995;89: 757.
6. Clemente MG, Congia M, Lai M, et al: Effect of iron overload on the response to recombinant interferon- α treatment in transfused-dependent patients with Thalassaemia major and chronic hepatitis. *C. J Pediatr* 1994;125:123.
7. Sievert W, Pianko S, Warner S et al. Hepatic iron overload does not prevent a sustained virological response to interferon- α therapy: a long term follow-up study in hepatitis C-infected patients with beta thalassaemia major. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:982.
8. Telfer PT, Gerson JA, Whitby K et al. Combination therapy with interferon α and ribavirin for chronic hepatitis C infection in thalassaemic patients. *Br J Haematol* 1997;98: 850.
9. Li CK, Chan PK, Ling SC, Ha SY. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2002;117:755.
10. Sherker AH, Senosier M, Kermack D. Treatment of transfusion-dependent thalassaemic patients infected with hepatitis C virus with interferon α -2b and ribavirin. *Hepatology* 2003; 37: 223

patogenesi della disfunzione cardiaca nella talassemia

Luigi Mancuso

Divisione di Cardiologia

Azienda Ospedaliera "V. Cervello" - Palermo

In anni recenti si è assistito ad un incremento della aspettativa di vita dei pazienti affetti da Talassemia principalmente dovuto ad una riduzione della mortalità per cause cardiache. Tuttavia queste rimangono ancora oggi la principale causa di morte.

Aspetti fisiopatologici in assenza di disfunzione cardiaca.

Prima che insorga il danno miocardico, i pazienti con Talassemia presentano un *pattern* emodinamico peculiare, sostanzialmente correlato alla cronica anemia che, nei paesi sviluppati, è più marcata nella Talassemia Intermedia che nella Talassemia Major nella quale l'uso regolare di trasfusioni consente di mantenere più elevati valori di emoglobina. I meccanismi di adattamento alla cronica anemia comportano una riduzione delle resistenze periferiche con un conseguente aumento del *preload* e, quindi, della portata.

La principale espressione emodinamica di tale situazione, caratterizzata da un aumento del *preload* e, quindi, della portata, consiste nell'incremento della volumetria cardiaca e, in particolare, della cavità ventricolare sinistra che deve "ricevere" ed "espellere" un volume ematico che è maggiore di quello dei soggetti con normali valori di emoglobina. Pertanto tale incremento della cavità del ventricolo sinistro non è da ascrivere a patologia cardiaca ma è una risposta fisiologica del sistema cardiovascolare ad uno stato iperdinamico (3,4). La valutazione Doppler dei flussi cardiaci a differenti livelli conferma tale dato.

Aspetti fisiopatologici della cardiomiopatia talassemica.

La disfunzione miocardica nella Talassemia può essere dovuta a diversi fattori quali l'emocromatosi cardiaca, la miocardite virale, o fenomeni di danno miocardico immunomediato spesso secondari ad agenti virali (5).

Anche se la cardiomiopatia talassemica è stata inclusa tra le forme dilatative, studi recenti sottolineano aspetti emodinamici di tipo restrittivo, o, talora, preminente coinvolgimento delle cavità cardiache destre spesso, ma non sempre, secondario allo sviluppo di ipertensione polmonare. In realtà la disputa sui differenti aspetti nosografici del danno miocardico nella Talassemia riflette i differenti aspetti fisiopatologici riscontrabili.

Forme nosografiche

Le principali forme nosografiche del coinvolgimento cardiaco nella talassemia sono:

- 1) forme di tipo dilatativo che presentano dilatazione del ventricolo sinistro, riduzione della contrattilità parietale, insufficienza mitralica, moderata ipertensione polmonare (6).
- 2) forme correlate a miocardite che presentano sovente sintomatologia tipica come dolore toracico, febbre, sintomi "influenzali"; anomalie acute o subacute del tracciato elettrocardiografico, discreto incremento dei livelli di enzimi cardiaci, anomalie diffuse o segmentarie della contrattilità del ventricolo sinistro (7).
- 3) forme con preminente ipertensione polmonare con progressivo incremento delle resistenze polmonari, severo rigurgito tricuspide con *Jet* ad elevata velocità, importante dilatazione delle cavità destre con ridotta contrattilità parietale del ventricolo destro, e, in casi avanzati, segni di scompenso destro (8-10).
- 4) Forme con severa disfunzione destra senza significativo aumento delle resistenze polmonari e della pressione polmonare. In tali forme vi è dilatazione delle cavità destre con severa ipocontrattilità delle pareti del ventricolo destro, lieve o moderato coinvolgimento del ventricolo sinistro, scompenso congestizio evolutivo (11).
- 5) Forme con restrizione, con ventricoli normali o lievemente dilatati, severa atriomegalia sinistra e destra, flusso mitralico di tipo restrittivo, severo rigurgito mitralico e tricuspide (12).
- 6) Forme miste con aspetti clinici ed emodinamici comuni a più d'una delle forme prima riportate.

BIBLIOGRAFIA

1. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al. Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet* 1989; 11:27-30.
2. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850:227-31
3. Mancuso L. Complicanze cardiache. In: Maggio A, Caronia F, Russo G, eds. *Clinica e Terapia della Talassemia*. Firenze: SEE, 2000:131-60
4. Canale C, Terrachini V, Vallebono A, et al. Thalassaemic cardiomyopathy: echocardiographic difference between Major and Intermediate Thalassaemia at rest and during isometric effort: yearly follow up. *Clin Cardiol* 1988; 11:363-8
5. Jessup M, Manno C. Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. *Cooley's Anemia* 1998 Vol 850, June 30 *Ann Acad Sci*

6. Leclerq J F, Passa Ph, Warnet A, et al. La myocardipathie hémochromatosique: role benefique de la dépletion ferrique. *Ann Cardiol* 1080; 29:291-4.
7. Kremastinos D Th, Tiniakos G, Theodorakis G, et al. Myocarditis in B-Thalassemia Major. *Circulation* 1995; 91:66-71
8. Derchi G, Forni G L, Fonti A, et al. Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J* 1999; 138(2):384-7
9. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood* 2001; 97: 3411-16
10. Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, et al. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with B-thalassemia intermedia.
11. Hahalis G, Manolis A S, Apostopoulos D, et al. Right ventricular cardiomyopathy in B-thalassemia major. *Eur Heart J* 2002; 23:147-56
12. Kremastinos D Th, Tsiapras D P, Tsetsos G A, et al. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in B-thalassemia major. *Circulation* 1993; 88: 1127-135

trattamento ferro-chelante: una revisione della letteratura

A. Piga, G. Lupo, F. Longo, L. Sacchetti

Dipartimento di Pediatria ed Ematologia, Università di Torino

Dato che non esistono meccanismi fisiologici per eliminare il ferro in eccesso accumulatosi con le trasfusioni, il trattamento chelante è l'unico mezzo per rimuovere questo elemento in pazienti con anemie croniche come le talassemie. La storia della chelazione del ferro è peculiare da molti punti di vista. Un singolo ed eccellente farmaco, la desferrioxamina (DFO) è utilizzata da circa 30 anni (1). Questo farmaco è stato, inoltre, utilizzato per almeno 15 anni utilizzando soltanto la via intramuscolare che è la modalità di somministrazione meno efficace. Quando la somministrazione sottocutanea è stata introdotta (2), non è stato portato avanti nessuno studio formale al fine di comparare il bolo s.c. con il trattamento standard, rappresentato dall'iniezione i.m. Soltanto 20 anni dopo è stato testato che la somministrazione per via s.c. dava risultati interessanti (3).

Dalla fine degli anni '70 l'infusione lenta s.c. del DFO diventa il trattamento chelante standard. La sua applicazione ampia ha causato un miglioramento notevole nell'aspettativa di vita dei pazienti ed un abbassamento nel-

la prevalenza e severità delle complicanze cliniche relative al sovraccarico di ferro (4-5). Questo è stato pagato negli anni '80 con un incremento degli effetti tossici prima non evidenziati come l'ipoacusia, la riduzione della vista, il ritardo della crescita, le alterazioni ossee e le infezioni da *Yersinia enterocolitica* (6). Oggi tutti questi effetti collaterali possono essere ridotti o prevenuti evitando la somministrazione di dosaggi più elevati di 50 mg/Kg/die, regolando lo stesso dosaggio sul grado di emocromatosi secondaria ed attivando un regolare monitoraggio del paziente. La chelazione regolare offre un elevato livello di protezione, almeno sino ad un'età di 30 anni, nei confronti della morte, e dei danni cardiaci, epatici e del diabete. L'ipogonadismo e l'ipotiroidismo sono meno influenzati dalla chelazione, forse per una più elevata sensibilità di certi tessuti al danno ossidativo da ferro. Un livello di compliance alla chelazione al di sopra del 60% (5) ed un livello di ferritina sempre al di sotto di 2500 mg/L (7) sembrano essere dei predittori positivi per una sopravvivenza buona a lungo termine.

Sfortunatamente una significativa proporzione di pazienti non riesce a mantenere una elevata compliance al DFO s.c. Questo è dovuto solo in parte alle rilevanti reazioni locali al farmaco. Le ragioni principali sono psicologiche, sia perché il tipo di trattamento è fastidioso sia perché il paziente si potrà rendere conto degli effetti dovuti alla tossicità del ferro soltanto dopo diversi anni di insufficiente chelazione. In questo modo la compliance è la funzione della qualità del rapporto tra paziente e medico.

L'infusione di DFO per via e.v. durante le trasfusioni può essere di qualche aiuto nei pazienti con scarsa compliance al trattamento convenzionale s.c. Tuttavia, un'infusione e.v. di DFO per poche ore ad ogni trasfusione ha poco efficacia ed efficienza. Un'infusione di DFO per via e.v. continua è più efficiente e promuove una costante rimozione di ferro libero (non-transferrin-bound iron, NTBI). L'impianto di un catetere venoso centrale (e.g. Port-a-cath) e l'uso di pompe portatili o elastomeriche permette ai pazienti di essere trattati in regime ambulatoriale per diversi mesi o anni.

Il trattamento e.v. con DFO è indicato in quei pazienti con scarsa compliance alla somministrazione del farmaco per via s.c. L'inizio di una malattia cardiaca ed una severa emocromatosi secondaria sono le principali indicazioni. La prospettiva di un trapianto di midollo osseo o di una gravidanza sono delle altre. Al fine di prevenire contaminazioni del catetere la manipolazione durante la procedura deve essere svolta da personale ben addestrato. L'infusione di DFO per via e.v. continua può determinare una regressione del danno cardiaco (9).

Negli ultimi 20 anni vi è stata una ricerca intensiva di un trattamento chelante più semplice e più efficace del DFO per via s.c.

Una formulazione di DFO depot è stata sperimentata per sviluppo clinico ma è stata abbandonata per insufficiente efficacia (10).

Il Deferiprone o L1 (1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4.uno), un chelante orale attivo della famiglia degli idrossipiridoni bidentati, fu sintetizzato nel 1982, ma il suo sviluppo successivo non avvenne secondo un corretto protocollo di studio (11). L'efficacia e la tossicità del deferiprone sono ancora dibattuti e questo farmaco è diventato un esempio, in modo corretto o sbagliato, di come difficili siano, oggi, i rapporti tra università ed industria. Nello stesso tempo, diverse nazioni tra cui la Comunità Europea, hanno approvato l'uso del farmaco come seconda linea di trattamento nei soggetti con sovraccarico di ferro. I risultati a lungo termine evidenziano un profilo di sicurezza (12) accettabile dal punto di vista degli effetti gastrointestinali ed articolare. Il rischio di neutropenia (< 5% per paziente per anno) e di agranulocitosi (< 1% per paziente per anno) richiede un'attenta sorveglianza. Un effetto profibrotico a livello epatico del farmaco, precedentemente suggerito, non è stato confermato da diversi studi (13). Un problema aperto rimane la notevole variabilità dell'efficacia del trattamento a lungo termine sulla rimozione del ferro intraepatico (14). Un altro problema aperto rimane l'ipotesi che il deferiprone possa rimuovere il ferro dal cuore in maniera più veloce rispetto al DFO. La differenza potrebbe essere dovuta al farmaco stesso (ad es. capacità di penetrare all'interno delle cellule che dipende dal peso molecolare e dal grado di idrofilia) o alle modalità di trattamento continuo ed intermittente). Clinicamente sia la desferrioxamina che il deferiprone hanno dimostrato la loro capacità a normalizzare la funzione cardiaca in pazienti con malattia cardiaca indotta dal ferro (9-15-16). Alcune osservazioni retrospettive sembrano indicare un certo vantaggio del deferiprone (17-18) ma ad oggi mancano dati provenienti da trials clinici controllati e randomizzati disegnati in maniera specifica a verificare queste osservazioni.

Tra i numerosi chelanti orali che sono, oggi, possibili candidati il più promettente sembra essere il 4-(3,5-Bis-(2-idrossifenil)-1,2,4) triazolo-1-gammal)-acido benzoico (ICL-670) (19), un composto tridentato della famiglia dei triazoli (20). Dopo i risultati positivi conseguiti negli studi preclinici e di fase I (21-22), il composto è oggi in fase di sviluppo mediante trials in fase II e III, come riportato in altre relazioni.

La possibilità di poter disporre di più di un farmaco stimola la ricerca del potenziale beneficio di una terapia combinata (23). Un effetto additivo di L1 e DFO sull'escrezione del ferro è stata evidenziata in vitro ed in vivo, mentre un effetto sinergico sembra attualmente

possibile in condizioni limitate. Non vi sono dati consistenti sulla sicurezza e sull'efficacia a lungo termine di tale trattamento (24).

L'insieme delle ricerche sulla chelazione del ferro è molto promettente benché sia molto recente. A dispetto delle migliaia di lavori pubblicati su questo argomento in passato, soltanto una frazione di questi è stata disegnata e pubblicata con criteri robusti di medicina basata sull'evidenza. Così ad oggi rimangono insoluti alcuni quesiti importanti su molti aspetti dell'emocromatosi secondaria e del suo trattamento.

Quali sono i principali fattori che modulano la tossicità da ferro e l'efficacia della chelazione? Quale è il grado di sovraccarico di ferro più dannoso? È il picco del sovraccarico di ferro più importante o il tempo di esposizione? È la concentrazione di ferro intraepatico (LIC) il miglior indicatore del sovraccarico di ferro? È la concentrazione di ferro negli altri tessuti correlata con la LIC? Il fegato agisce come un tampone (16) proteggendo gli altri tessuti sino ad un certo limite? Quale è il vero valore dei recenti approcci mediante MRI nel quantificare il sovraccarico di ferro cardiaco?

Anche alcune risposte a queste domande potrebbero aiutare a ottimizzare il trattamento chelante e ad aumentare la prospettiva di vita di questi pazienti con talassemia trasfusione-dipendente.

BIBLIOGRAFIA

1. Sephton-Smith R. Iron excretion in thalassaemia major after administration of chelating agents. *Br Med J*, 1962 2, 1577. 1962. Ref Type: Generic
2. Hussain MA, Green N, Flynn DM, Hussein S, Hoffbranú AV. Subcutaneous infusion and intramuscular injection of desferrioxamine in patients with transitional iron overload. *Lancet* 1976 Dec 11 1900; 2:1278-1280.
3. Borgna-Pignatti C, Cohen A Evaluation of a new method of administration of the iron chelating agent deferoxamine. *J Pediatr* 1997 Jan 130:86-88.
4. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C et al. Survival and causes of death in thalassaemia major *Lancet* 1989; 2(8653):27-30.
5. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996 95(1):26-36.
6. Porter JB. A risk-benefit assessment of iron-chelation therapy. *Drug Saf* 1997; 17(6):407-421.
7. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassaemia [see comments]. *N Engl J Med* 1994 Sep 1 33 1:574-578.
8. Cohen AR, Mizanin J, Schwartz E. Rapid removal of excessive iron with daily, high-dose intravenous chelation therapy [see comments]. *J Pediatr* 1989 Jul 115: 151 - 1 55.

9. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000; 95(4): 1229-1236.
10. Lowther N, Sparks K, Nicklin J, Jin Y. A novel depot preparation of desferrioxamine-B: development of formulation principles. *Drug Dev Ind Pharm* 1999 Nov 25: 1157-1166.
11. Kontoghiorghes GJ, Aldouri MA, Hoffbrand AV, Barr J, Wonke B, Kourouclaris T et al. Effective chelation of iron in beta-thalassemia with the oral chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6612):1509-1512.
12. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De S, V, Tricta E. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102(5): 1583-1587.
13. Waniess IR, Sweeney G, Dhillon AP, Guido M, Piga A, Galanello R et al. Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood* 2002; 100(5):1566-1569.
14. Fischer R, Longo F, Nielsen P, Engelhardt R, Hider RC, Piga A. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassemia major: application of SQUID biomagnetic susceptibility. *Br J Haematol* 2003; 121(6):938-948.
15. Hoffbrand VA, Wonke B. Long term deferiprone chelation therapy. *Adv Exp Med Biol* 2002; 509: 127-39.: 127-139
16. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielsen JL. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003; 101(11):4632-4639.
17. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Waiker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassemia. *Lancet* 2002; 360(9332):516-520.
18. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta E. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003; 88(5):489-496.
19. Hershko C, Konijn AM, Nick HP, Breuer W, Cabantchik ZI, Link G. ICL670A: a new synthetic oral chelator: evaluation in hypertransfused rats with selective radioiron probes of hepatocellular and reticuloendothelial iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. *Blood* 2001; 97(4):1115-1122.
20. Nick H, Wong A, Acklin P, Faller B, Jin Y, Lattmann R et al. ICL670A: preclinical profile. *Adv Exp Med Biol* 2002; 509:185-203
21. Galanello R, Piga A, Alberti D, Rouan MC, Bigler H, Sechaud R. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. *J Clin Pharmacol* 2003; 43(6):565-572.
22. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Sechaud R et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003; 361(9369):1597-1602.
23. Giardina PJ, Grady RW. Chelation therapy in beta-thalassemia: an optimistic update. *Semin Hematol* 2001; 38d):360-366.
24. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998; 103(2):361-364.

importanza degli studi clinici multicentrici nella valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei chelanti

Aurelio Maggio, Gennaro D'Amico, Alberto Morabito, Marcello Capra, Lilla Gerardi, M.A. Romeo, Carmelo Fidone, Roberto Malizia, Carmelo Magnano, Antonino Mangiagli, Giovanni Quarta, Michele Rizzo, C. Argento, Turi Lombardo, Marisa Galati, Renata Mascolino, Gianluca Forni, Anna Meo, Domenico D'Ascola, Paolo Cianciulli, Gaetano Roccamo, Pietro Gerardi Violi, G. Giugno, A. Fichera, Disma Renda, Paolo Rigano, Veronica Di Salvo, Aroldo Rizzo, Franco Barbaria, Salvatore Pasqua, Elena D'Alcamo, Maria Concetta Renda, Filippo Leto, Alessandra Santoro, Antonio Piga, Rainer Engelhardt, F. Rinaldi.
Divisione di Ematologia II e Unità di Ricerca "Piera Cutino", A.O. V. Cervello, Palermo; Divisione di Medicina, A.O. V. Cervello, Palermo; Istituto di Biometria e Statistica Medica, Università di Milano, Milano; Divisione di Pediatria VII, Ospedale dei Bambini, Palermo; Centro Trasfusionale, Ospedale Civile di Sciacca, Sciacca; Centro Microcitemia, Policlinico di Catania, Catania; Centro Microcitemia, Ospedale di Ragusa, Ragusa; Centro Microcitemia, Ospedale Villa Sofia, Palermo; Centro Microcitemia, Ospedale Garibaldi, Catania; Centro Microcitemia, Ospedale di Siracusa, Siracusa; divisione di Ematologia, Ospedale Summa, Brindisi; Centro Microcitemia, Ospedale Civile di Caltanissetta, Caltanissetta; Universitaetsklinikum, Hamburg, Germany; Dipartimento Scienze Pediatriche, Torino; Cattedra di Gastroenterologia, Università di Palermo, Palermo; Centro Microcitemia, Ospedale S. Giovanni di Dio, Agrigento; Ospedalele Ferrarotto, Catania; A.O. Pugliesi-Ciaccio, Catanzaro; Ospedale Vittorio Emanuele, Gela; Ospedale Galliera, Genova, Istituto di Pediatria, Messina; Ospedale di Reggio Calabria; Ospedale S. Eugenio, Roma; A.O. S. Agata di Militello; San Giovanni Rotondo, Foggia; Ospedale Gravina, Caltagirone; Centro Microcitemia, Lentini; A.O. V. Cervello, Palermo.

Introduzione: La prognosi dei pazienti con talassemia major è drammaticamente migliorata nelle ultime due decadi, come conseguenza del miglioramento nella terapia trasfusionale e chelante (1). La Desferrioxamina B mesilato (DF) è da considerarsi come il "gold standard"

del trattamento chelante. Tuttavia, tale terapia richiede infusioni sottocutanee notturne ed è associata a seri effetti collaterali. Per queste ragioni, parecchi chelanti orali sono stati studiati. Tra questi, il Deferiprone (1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-uno, chiamato pure L1) sembra il più promettente. Nell'unico studio clinico randomizzato fino ad oggi riportato che includeva 20 pazienti si è evidenziato che L1 aveva la stessa efficacia di chelazione del DF per via s.c. (2). Tuttavia, parecchi altri studi piccoli e non controllati hanno riportato risultati contrastanti e difficili da interpretare anche per il differente tipo di selezione dei pazienti e il differente periodo di follow-up. La SOSTE ha portato avanti studi clinici randomizzati a breve e lungo termine comparando L1 al DF s.c. per investigare la relativa efficacia dei due farmaci nei pazienti con talassemia major. 144 pazienti con talassemia major e livelli di ferritina tra 1500 e 3000 ng/ml sono stati randomizzati per L1 (75mg/Kg/die) (n°71) o DF (50 mg/Kg/die) (n°73) (3). Inoltre, in considerazione dei positivi risultati ottenuti con questo studio la SOSTE sta portando avanti altri tre trials clinici che paragonano l'uso di L1 vs DF nella talassemia intermedia e nell'anemia falciforme.

Criteri di efficacia del trattamento: la principale misura dell'efficacia del trattamento è stata la valutazione della differenza dei livelli di ferritina prima e dopo un anno (valutazione a breve periodo) e dopo cinque anni (valutazione a lungo periodo).

I parametri secondari di valutazione sono stati: a) la riduzione della concentrazione di ferro intraepatico (LIC mg/gr/ peso secco) prima e dopo trattamento nei soggetti sottoposti a biopsia; b) la riduzione della concentrazione di ferro intraepatico e di ferro cardiaco stimato mediante SQUID e Risonanza Magnetica Nucleare (4). È stato pure determinato il numero dei pazienti deceduti durante lo svolgimento del trial.

Studi di farmacogenomica: per valutare se particolari markers genetici erano correlati con la risposta o con gli effetti collaterali del trattamento chelante sono stati studiati i seguenti geni: Nat1, Nat2, GCCN (GSTM1, CYP2E1, CYP3A4, NQ609), C282Y, H63D, S208S, G277S.

Risultati: i principali risultati sono evidenziati in Tab. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra tutti questi parametri sia dopo breve o lunga osservazione. L'analisi dei "fattori di confondimento" confermavano che il tipo di trattamento del trial come

anche i valori di ferritina iniziali non risultavano associati con il grado di riduzione della ferritina alla fine dello studio. Le sole due variabili indipendentemente associate con più alte riduzioni della ferritina furono il sesso (donne) ($p=0.036$) ed il numero delle unità trasfuse l'anno precedente alla randomizzazione ($p=0.033$) (3). Non vi fu nessuna differenza statisticamente significativa nel grado di fibrosi epatica, valutata in accordo al sistema di Ishak, tra i due gruppi dopo il trattamento ($p=0.84$; $t=-0.20$) (3). Tre pazienti, inclusi nel gruppo DF, morirono rispettivamente al secondo (n°2) ed al quarto anno di trattamento (n°1) (Tab.). Nessun paziente, incluso nel gruppo L1, morì durante lo studio (Tab.). I risultati degli studi di farmacogenomica come quelli inerenti gli altri trials sono discussi.

Morti	Valori di Base	Gruppo L1		Valori di Base	Gruppo DF	
		0 1° anno	5° anno		3 1° anno	5° anno
Ferritina (ng/ml)	2283±754	2061±853	2504±2822	2019±678	1787±893	1977±2269
LIC* (µg/gr/peso secco)	3363±5490	2341±2197	3928±2326	3516±2974	3166±2519	2777±2019
RMN Cuore	1.01±0.19	1.20±0.33	1.31±0.76	0.98±0.24	1.12±0.21	1.26±0.57
RMN Fegato	0.83±0.32	0.89±0.26	0.90±0.26	0.85±0.36	0.98±0.35	1.07±0.38

* LIC=Concentrazione di Ferro Intraepatico

D-Ferrit= differenza tra ferritina finale ed iniziale

RMN= Risonanza Magnetica Nucleare: I valori sono espressi come rapporto tra intensità di segnale

Discussione: Questo è il primo indipendente e largo trial clinico randomizzato multicentrico che paragona l'efficacia chelante di L1 o Deferiprone vs DF durante un periodo di osservazione breve (1 anno) e prolungata (5 anni) (3,5). Questo studio suggerisce che durante un periodo breve e prolungato di chelazione in pazienti con talassemia major e bassi livelli di ferritina, L1 ha un'efficacia non significativamente differente dalla desferioxamina. Alle condizioni di studio da noi utilizzate, L1 si è dimostrato sufficientemente sicuro e il rischio di fibrosi, precedentemente descritto, non è stato confermato. Inoltre, questi dati suggeriscono che le indicazioni di uso per L1 potrebbero essere estese.

In conclusione, questi dati ci permettono anche di suggerire che l'uso della chelazione per via orale dovrebbe essere a questo punto incoraggiata anche nei paesi orientali dove la talassemia è un grave problema sociale e le restrizioni economiche sono rilevanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N. Engl J Med* 1994;331:574-8.
2. Olivieri NF, Koren G, Hermann C, et al. Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron-loaded patients. *Lancet* 1990;336:1275-9.
3. Maggio A, D'Amico G., Morabito A et al. Deferiprone versus Deferoxamine in patients with talassemia major: a randomized clinical trial. *BCMD* 2002;28:196-208.
4. Galia M, Midiri M, Bartolotta V et al. Potential myocardial iron content evaluation by magnetic resonance imaging in talassemia major patients treated with deferoxamine or deferiprone during a randomized multicenter prospective clinical study. *Hemoglobin* 2003; 27:63-76.
5. Spino M, Tricta F The Olivieri Case. *N. Engl J. Med* 2003;348:862.

prospettive future sui nuovi chelanti

Renzo Galanello

Ospedale Regionale Microcitemia ASL 8, Dip. Scienze Biomediche e Biotecnologiche - Università di Cagliari

Nei passati 30 anni è stato stabilito in maniera evidente che una terapia efficace con desferrioxamina può correggere e prevenire le conseguenze dell'accumulo di ferro nei pazienti con talassemia major, determinando un miglioramento della sopravvivenza. Comunque, benché la desferrioxamina sia un farmaco di provata efficacia, è difficile ottenere un efficace trattamento in tutti i pazienti in quanto il suo uso per via sottocutanea risulta in una bassa compliance. Inoltre, in alcune nazioni l'alto costo del farmaco è un significativo ostacolo per un efficiente trattamento. In aggiunta, la necessità di avere un'efficace chelazione per via orale è stata riconosciuta da tempo e nei passati 20 anni grandi sforzi sono stati dedicati allo sviluppo di nuovi chelanti. Inoltre, allo stesso tempo notevoli progressi sono stati realizzati nella conoscenza e nella comprensione della patofisiologia e dei danni del sovraccarico di ferro, del danno tissutale e dei metodi di misurazione dell'eccesso di ferro nei pazienti. Benché centinaia di chelatori sono stati identificati come composti candidati e valutati in modelli animali, soltanto pochi sono stati studiati negli umani, dal momento che è stato notevolmente difficile separare l'effetto farmacologico dall'effetto tossico.

Particolari proprietà sono richieste per un chelante orale ideale e tra queste vi sono la possibilità di poter essere assunto per via orale, l'alta affinità e specificità per il ferro, l'alta efficienza chelante in vivo al fine di ottenere un bilancio del ferro negativo ed un basso profilo di tossicità. Le difficoltà nello sviluppo dei chelanti risiedono, inoltre, nella mancanza di modelli animali e nella differenza del metabolismo del ferro tra diverse specie animale e tra gli animali e l'uomo. L'efficacia e gli effetti tossici non sono sempre riproducibili in differenti specie e appropriati studi clinici in soggetti con emocromatosi secondaria devono essere effettuati al fine di poter esprimere un giudizio definitivo su questi composti.

Parecchi composti chelanti o sono già utilizzati in trial clinici o verranno utilizzati al più presto e tra questi includiamo la desferrithiocina (DFT), bishy-droxyphenyl-thiazolo (ICL-670), GT56-252, HBED e 40SD02. Altri, come la generazione degli idrossipiridoni sono in fase preclinica (1).

Il DFT è un sideroforo originalmente isolato dallo *Streptomyces antibioticus* nel 1989 e successivamente prodotto mediante sintesi chimica. Il DFT è un potente tridentato utilizzabile per via orale. Sfortunatamente il complesso con Fe (III)- ferrithiocina - è nefrotossico. Inoltre, un numero di analoghi al DFT sono stati sintetizzati e provati negli animali. Uno di questi, il 4-OH-desazadesmethydesferrithiocina ha completato la valutazione pre-clinica negli animali, senza evidenza di effetti collaterali alle dosi che bisognerebbe utilizzare in clinica ed è ora pronto per essere utilizzato in studi di fase I negli umani (2,3).

L'ICL-670 è un chelante tridentato per il Fe (III), oralmente attivo, che è emerso come il miglior candidato per ulteriori studi da uno screening di 44 composti di una nuova classe di chelanti che si chiamano i triazoli (4). La struttura base di questa nuova classe di molecole è stata sviluppata mediante modelli al computer dalla Novartis. L'ICL-670 è stato sottoposto a numerosi studi pre-clinici negli animali, i quali hanno dato i seguenti risultati: l'ICL-670 promuove l'escrezione di ferro (90%) principalmente attraverso le feci; la dose efficace è intorno a 20 mg/kg/die; sembra più potente della desferrioxamina e del deferiprone; è altamente selettivo per il ferro. La nefrotossicità osservata negli animali senza sovraccarico di ferro era significativamente ridotta in animali con emocromatosi secondaria. Studi in fase I e II con ICL-670 sono stati eseguiti al fine di valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia sulla concentrazione di ferro intraepatico (5-7). Il composto è disponibile per una somministrazione giornaliera unica e vi è una stretta correlazione tra dose, farmacocinetica ed escrezione fecale. Dati preliminari hanno evidenziato che l'ICL-670 alle

dosi di 20 mg/Kg/die produce una caduta della concentrazione di ferro intraepatico simile a quella prodotta dall'uso di 40 mg/Kg/die di desferrioxamina. L'ICL-670 è stato generalmente ben tollerato e non rilevanti effetti tossici sono stati riportati. Questi dati supportano un possibile uso a lungo termine dell'ICL-670 e si stanno raccogliendo altre informazioni sulla sua sicurezza ed efficacia a dosi più elevate.

Il GT56-252 è un nuovo tridentato utilizzabile per via orale in via di sviluppo da parte della GelTex Pharmaceuticals (8). Studi di farmacocinetica e tossicologia sono stati condotti in animali come parte di un programma pre-clinico per supportare una fase di studio I che partirà quanto prima. L'escrezione urinaria è la principale via di eliminazione del ferro evidenziata sia in ratti che in cani. L'escrezione urinaria è rapida e più dell'80% della dose somministrata è eliminata in 24 ore.

L'HBED è un chelante esadentato costituito da un composto fenolico aminocarbossilato, sintetizzato per la prima volta più di 30 anni fa. Risultati iniziali nei roditori evidenziavano una certa attività dopo somministrazione orale, ma una ulteriore valutazione sia in primati con sovraccarico di ferro che in umani rilevava che l'attività orale era troppo bassa per poter essere utilizzata nel trattamento del sovraccarico di ferro (9). L'HBED è stato riesaminato come chelante per via parenterale dal momento che l'escrezione nei primati con emocromatosi secondaria era più che 20 volte quella prodotta da una dose equimolare di desferrioxamina (10).

Il 40SD02 è un nuovo prodotto chimico sintetizzato attaccando chimicamente la desferrioxamina ad un polimero modificato (11). Il composto risultante ad elevato peso molecolare mantiene la stessa affinità per il ferro della desferrioxamina, ma ha una prolungata emivita. Uno studio in fase I in 10 pazienti con sovraccarico di ferro evidenziava che singole dosi sopra i 600 mg/Kg di 40SD02 sono sicuri, ben tollerati ed inducevano una significativa escrezione di ferro (media dell'escrezione in 7 gg. 0,46 mg/Kg e 0,72 mg/Kg nei gruppi con dosaggi rispettivamente di 150 e 300 mg/Kg).

L'idrazone isonicotinoyl-pyridossale (PIH) e i suoi derivati meritano una particolare nota.

Il PIH, un chelante orale tridentato, è stato introdotto da Ponka et al. più di 20 anni fa ma, a dispetto di qualche promettente risultato, il suo ulteriore sviluppo è stato molto lento, principalmente poiché essendo un prodotto non brevettabile non attrae l'industria farmaceutica (12). Inoltre, il potenziale terapeutico del PIH e dei suoi derivati necessita di ulteriore valutazione.

Al di là dei nuovi composti sotto valutazione clinica, una prospettiva futura per la chelazione è rappresentata dall'uso combinato di due chelanti. Nuove strategie di

chelazione si stanno esplorando utilizzando la desferrioxamina (DFO) ed il deferiprone (DFP) per migliorare l'inadeguatezza di ambedue rispetto alla loro sicurezza ed efficacia come singoli agenti. Il DFO e il DFP sembrano chelare il ferro da differenti pools e organi ed il loro uso combinato potrebbe risultare in un effetto sinergico ed additivo nella rimozione del ferro (13,14). Il potenziale ruolo di HBED in combinazione con DFP o DFO è stato esplorato recentemente (14). Studi su cellule cardiache in coltura hanno evidenziato un'interazione favorevole tra l'ICL-670 e la desferrioxamina, manifestata da una più efficace chelazione dell'ICL-670 (15).

L'esperienza clinica con il DFO e il DFP ha evidenziato che vi è una variazione ampia di risposta ai chelanti da parte dei pazienti, tutto ciò dipendendo dal metabolismo del farmaco, dal suo meccanismo di azione e dal suo sito preferenziale di rimozione del ferro. È ben risaputo che la quantità di ferro escreta per una certa dose di farmaco può essere differente per ogni paziente. Noi ci aspettiamo in futuro, dal momento che saranno disponibili più farmaci, che l'utilizzazione di protocolli di chelazione individualizzati con appropriati dosaggi e frequenze di somministrazioni risulterà non soltanto in regimi terapeutici più efficaci ma avrà un positivo effetto sulla compliance e sulla qualità di vita dei pazienti con talassemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Tam TF, Leung-Toung R, Li W, et al. Iron Chelator Research: Past, Present and Future. *Current Medic Chem* 2003; 10:1015-27.
2. Bergeron RJ, Wiegand J, Weimar WR, et al. Desazadesmethyl-desferrioxamine analogues as orally effective iron chelators. *J Med Chem* 1999;42:95-108.
3. Brittenham GM. Iron chelators and iron toxicity. *Alcohol* 2003; 30: 151-158.
4. Nick H, Acklin P, Lattmann R, et al. Development of Tridentate Iron Chelators: from Desferrioxamine to ICL670. *Current Medic Chem* 2003; 10:1065-1076.
5. Capellini MD, Galanello R, Piga A, et al. Update on the effects of ICL670, a novel tridentate oral iron chelator, on liver iron concentration in patients with transfusion dependent iron overload. 7th EHA Conference, Florence, 2002.
6. Galanello R, Piga A, Alberti D, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ICL670, a New Orally Active Iron Chelating Agent in Patients with Transfusion-Dependent Iron Overload Due to β -Thalassemia: Pharmacokinetics and Drug Disposition. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:565-572.
7. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003; 361: 1597-602.

8. Marquis JK, Aoude-Dagher R, Bree M, et al. Pharmacokinetics of GTSó-252, a novel orally available iron chelator in rat, dog and cynomolgus monkey. I 3th International conference on oral chelation in the treatment of thalassaemia and other diseases, Prague, 2003.
9. Grady RW, Salbe AD, Hilgartner MW, et al. Results from a phase I clinical trial of HBED. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356:351-359.
10. Bergeron RJ, Wiegand J, Brittenham GM. HBED ligand: preclinical studies of a potential alternative to deferoxamine for treatment of chronic iron overload and acute iron poisoning. *Blood* 2002; 99:3019-3025.
11. Harmatz P, Madden J, Vichinsky E, et al. A phase Ib study of the safety, pharmacokinetics, acute tolerability, and efficacy of ascending single doses of 405D02 (CHF 1540) in iron-loaded patients. *Biolron*, Bethesda-USA, 2003.
12. Richardson DR, Ponka R. Pyridoxal isonicotinoyl hydrazone and its analogs: Potential orally effective iron-chelating agents for the treatment of iron overload disease. *J Lab Clin Med* 1998; 131 :306-314.
13. Giardina PJ, Grady RW. Chelation therapy in beta-thalassaemia an optimistic update. *Semin Hematol* 200 1; 38: 360-6.
14. Link G, Konijn AM, Breuér W, et al. Exploring the "iron shuttle" hypothesis in chelation therapy: effects of combined deferoxinifine and defgriprone treatment in hypertransfused rats with labelled iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. *Lab. Clin Med* 2001; 1 38:1 30-1 38.
15. Hershko C, Konijn AM, Nick HP, et al. ICL670: a new synthetic oral chelator: evaluation in hypertransfused rats with selective radioiron probes of hepatocellular and reticuloendothelial iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. *Blood* 2001; 97:1115-1122.

esperienze di trapianto in utero nelle emoglobinopatie

M. C. Renda¹, G. Damiani², E. Fecarotta¹, C. Jakil², F. Dieli³ e A. Maggio¹

¹ Divisione di Ematologia II, Unità di Ricerca "P. Cutino", A.O. "V. Cervello" - Palermo

² Divisione di Ostetricia e Ginecologia, Servizio Diagnosi Prenatale, A.O. "V. Cervello" - Palermo

³ Istituto di Patologia Generale, Università degli Studi - Palermo

L'impiego delle cellule staminali ematopoietiche (HSC) nel trapianto in utero (IUHSC) rappresenta una nuova strategia nell'ambito della terapia fetale, infatti l'IUHSC potrebbe rivelarsi una alternativa all'aborto terapeutico a seguito della diagnosi prenatale per malattie ereditarie.

Per effettuare il trapianto in utero sono state adoperate differenti fonti di cellule staminali, generalmente si è preferito impiegare cellule di fegato fetale perché nel periodo di gestazione compreso tra l'8° e la 12° settimana il fegato è l'organo ematopoietico predominante. Inoltre, le HSC vengono considerate pluripotenti ed immunotolleranti, e quindi con un basso grado di immunocompetenza nei trapianti (Touraine et al, 2001).

Sebbene esista un cospicuo numero di disordini ereditari che possono essere considerati potenziali candidati al trapianto in utero, tuttavia un microchimerismo stabile è stato ottenuto solo in feti affetti da sindromi da immunodeficienza, disordini nei quali è stato descritto un vantaggio selettivo per le cellule del donatore nei confronti delle cellule del ricevente (Flake et al, 1996; Wengler et al, 1996).

Nelle sindromi β -talassemiche non vi è un vantaggio selettivo per le cellule del donatore poiché la produzione di emoglobina β -globino dipendente non si verifica sino alla nascita: durante la vita fetale, infatti, nei feti affetti da talassemia major è presente una normale produzione di emoglobina fetale che evita lo sbilanciamento nella sintesi delle catene globine e quindi l'anemia. Nonostante ciò, la β -talassemia è considerata una malattia candidata al trattamento con il trapianto in utero poiché anche bassi livelli di un chimerismo misto stabile (5%) sono sufficienti a migliorare lo stato clinico della malattia. Inoltre, un trapianto prenatale di cellule staminali ematopoietiche potrebbe indurre nel feto una tolleranza immunologica donatore-specifica che consentirebbe un successivo trapianto post-natale con cellule staminali dello stesso donatore (Flake e Zanjani, 1999).

La nostra esperienza con il trapianto in utero è iniziata nel 1991 e può essere divisa in due serie di trapianti realizzate con due differenti protocolli clinici.

Dal 1991 al 1996 sono state effettuate quattro procedure di trapianto in utero in feti affetti da β -talassemia major e talasso-drepanocitosi ad un'epoca gestazionale compresa tra la 13° e la 20° settimana di gestazione. Le cellule staminali ematopoietiche impiegate nei trapianti provenivano da fegato fetale. Questo progetto è stato realizzato in collaborazione con il Karolinska Institute di Stoccolma previa approvazione dello Swedish Medical Research Council e del Comitato Etico Regionale Siciliano.

I feti sono stati trattati con un pool di cellule di fegato fetale criopreservate provenienti da una banca svedese di tessuto fetale. La vitalità delle cellule era compresa tra l'82 ed il 93%, il loro numero andava da 82 a 270×10^6 . Due dei feti trattati erano omozigoti per β -talassemia, uno omozigote per drepanocitosi, mentre il quarto era un caso di trapianto *feto a feto* tra due gemelli di zigotici HLA identici. Quest'ultimo trapianto è stato effettuato a 19.5 settimane di gestazione con una infusione di sangue fetale dal gemello normale a quello affetto attraverso la vena ombelicale.

In tutti e quattro i casi non vi è stata alcuna evidenza di effetti nocivi sui feti trattati, sia durante la gravidanza che alla nascita. Lo studio molecolare condotto alla nascita sul DNA dei neonati trapiantati in utero non ha messo in evidenza alcun segno di attecchimento del trapianto. Nel caso del trapianto *feto a feto*, alla nascita il gemello trapiantato presentava una elevata frequenza di precursori dei linfociti T citotossici nei confronti delle cellule del gemello donatore, indicando la presenza di una reazione alloimmune *ricevente versus donatore* (Orlandi et al, 1994).

Questi risultati hanno evidenziato la possibilità che il feto fosse in grado di sviluppare una risposta immune allogenica sin dalla 13° settimana di gravidanza e ci ha condotto ad iniziare uno studio sulla condizione immunologia fetale. Lo studio di espressione delle catene V β – TCR (T cell receptor) condotto su sangue fetale e su cellule di fegato fetale prelevate tra la 7° e la 20° settimana di gestazione ha rivelato la presenza di trascritti VDJ β sin dalla 7° settimana, indicando che i feti sono in grado di sviluppare una reazione di rigetto verso le cellule staminali del donatore (Renda et al, 2000a-2000b).

Sulla base di questi dati è stato messo a punto un nuovo protocollo clinico che prevedeva il trapianto in un'epoca gestazionale compresa tra 16 e 20 settimane, con cellule staminali paterne T-deplete, a seguito di una settimana di trattamento della madre con basse dosi di desametasone (15mg/kg/die) (Lajic et al, 1998). Lo scopo di questa procedura era quello di evocare nel feto una immunosoppressione temporanea a basso livello. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera "V. Cervello".

Questa procedura è stata impiegata per realizzare tre trapianti in utero in feti affetti da β -talassemia. Due feti femmina ed un feto maschio sono stati trapiantati a 20-21 settimane con cellule staminali ematopoietiche paterne raccolte tramite aferesi e T deplete (35×10^6 /kg, 38×10^6 /kg, e 40×10^6 /kg CD34⁺; 0.6×10^5 /kg, 0.5×10^5 /kg e 0.86×10^5 /kg CD3⁺rispettivamente). Il feto maschio ha ricevuto una seconda dose di cellule staminali paterne a 28 settimane. I bambini sono nati tutti con parto eutocico e non presentavano alcun segno di GvHD. L'analisi del chimerismo eseguita tramite FISH e PCR specifica su sangue periferico ha evidenziato la presenza del cromosoma Y in entrambi i neonati femmina e, in un caso, la tipizzazione molecolare ABO eseguita su cDNA ha rivelato la presenza e l'espressività dell'allele paterno A (O'Keefe et al, 1994). Le due bambine hanno iniziato un regime trasfusionale regolare tra i 3.5 ed i 6 mesi di vita postnatale. L'analisi molecolare eseguita sul sangue periferico del neonato maschio non ha messo in luce alcun segno di microchimerismo. Tuttavia, il bambino non ha avuto bisogno di trasfusioni sino a 15 mesi di vita postatale, esibendo un fenotipo da β -talassemia intermedia a dispetto del suo genotipo da β -talassemia major (cd39/Fr76).

La valutazione dei linfociti T citotossici donatore specifici nel sangue periferico di tutti e tre i neonati trapiantati ha evidenziato una frequenza di precursori citotossici (CTLp) verso il donatore più bassa rispetto alla frequenza dei CTLp riscontrata verso cellule full mismatched.

Il nuovo protocollo clinico per il trapianto in utero di cellule staminali ematopoietiche è stato messo a punto con lo scopo di superare le barriere all'attecchimento in precedenza chiaramente descritte da Flake e Zanjani in una eccellente review (Blood, 1999). Infatti una immunosoppressione fetale transitoria e l'infusione di un elevato numero di cellule staminali del donatore potrebbero promuovere lo stabilirsi di un microchimerismo minimo stabile.

Riguardo ai nostri risultati è possibile puntualizzare alcune considerazioni:

1. Durante l'intera procedura non sono stati osservati eventi sfavorevoli, né per la madre né per il feto;
2. La dose di CD3 somministrata era sufficientemente limitata, sì da prevenire l'instaurarsi di GvHD;
3. La frequenza dei CTLp verso le cellule del donatore alla nascita era più bassa rispetto a quella riscontrata verso cellule full mismatched, ma una tolleranza donatore-specifica può essere solamente suggerita e non definitivamente documentata;
4. Almeno in un caso è stato possibile rilevare un microchimerismo eritroide.

Questi dati suggeriscono che nella β -talassemia il trapianto in utero di cellule staminali ematopoietiche potrebbe dare un vantaggio competitivo per le cellule del donatore, vantaggio che potrebbe essere rafforzato da un successivo trapianto post-natale dalla stessa fonte. Inoltre, recentemente Hayashi (Hayashi et al, 2002) ha dimostrato che l'infusione post-natale di linfociti del donatore (DLI) potrebbe aumentare un microchimerismo misto a basso livello ottenuto con il trapianto in utero, senza rischio di GvHD.

Infine, l'induzione di una tolleranza donatore-specifica rimane probabilmente uno dei goal futuri più importanti nell'elaborazione di nuove strategie che potranno essere usate per curare disordini ematologici come la β -talassemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Flake AW, Roncarolo MG, et al. Treatment of X-linked severe combined immunodeficiency by in utero transplantation of paternal bone marrow. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1806-1810.
2. Flake AW, Zanjani ED. In utero hematopoietic stem cell transplantation : ontogenic opportunities and biologic barriers. *Blood* 1999; 94: 2179-2191.
3. Hayashi S, Peranteau WH, Shaaban AF, Flake AW. Complete allogenic hematopoietic chimerism achieved by a combined strategy of in utero hematopoietic stem cell transplantation and postnatal donor lymphocyte infusion. *Blood* 2002 ; 100: 804-812.
4. Lajic S, Wedell A, Bui T, Ritzen EM and Holst M. Long term somatic Follow-up of Prenatally Treated Children with Congenital Adrenal hyperplasia. *JCE&M* 1998; 83:3872-3880
5. O'Keefe DS, Dobrovic A. A rapid and reliable PCR method for genotyping the ABO blood group. *Hum Mutat.* 1994;3:337
6. Orlandi F, Giambona A, Messana F et al. Evidence of induced non-tolerance in HLA-identical twins with hemoglobinopathy after in utero fetal transplantation . *Bone Marrow Transplant.* 1996; 18:637-639.
7. Renda MC, Fecarotta E, Dieli F et al. Evidence of alloreactive T lymphocytes in fetal liver : implications for fetal hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000 ; 25: 135-141.
8. Renda MC, Fecarotta E, Maggio A. et al. In utero fetal liver hematopoietic stem cell transplantation : is there a role for alloreactive T lymphocytes ? *Blood* 2000; 96: 1608.
9. Touraine JL Stem Cell Transplantation in Utero for Genetic Diseases. *Transplantation Proceedings* 2001; 33:1750-1751.
10. Wengler G, Lanfranchi A, Frusca T et al. In utero transplantation of parental CD34 haematopoietic progenitor cells in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency (SCIDX1). *Lancet* 1996 ; 348 :1484-1489
11. Westgren M, Ringden O, Sturla EN et al. Lack of evidence of permanent engraftment after in utero fetal stem cell transplantation in congenital hemoglobinopathies. *Transplantation* 1996; 61 : 1176.

III Congresso Nazionale SO.S.T.E.

Società per lo Studio delle Talassemie ed Emoglobinopatie

FERRARA 14 - 16 Ottobre 2004

**Sala Conferenze AGEA
Via Cesare Diana, 40 - Cassana (Ferrara) - Tel. 0532/780370**

Presidente del Congresso: Vincenzo De Santis

SEGRETERIA SCIENTIFICO-ORGANIZZATIVA

Gianna Vaccari: Segreteria Divisione Pediatrica A. O. Arcispedale S. Anna
Corso Giovecca, 203 - 44100 Ferrara
Tel. 0532/236.934 - Fax 0532-247.107 - E mail: *divped.fe@virgilio.it*

Riunione SO.S.T.E.

GIOVEDÌ 14 OTTOBRE 2004

ore 15.00-16.30 Riunione CD SO.S.T.E
ore 16.30-18.00 Presentazione attività di studio SO.S.T.E.
ore 18.00-19.00 Assemblea dei Soci e votazione rinnovo Consiglieri
ore 20.30 Cocktail di benvenuto

PROGRAMMA SCIENTIFICO

VENERDÌ 15 OTTOBRE 2004

ore 8.30-9.00 Apertura dei lavori e saluto delle Autorità

I Sessione

TALASSEMIA INTERMEDIA

Presidente: G. Castoldi (Ferrara)

Moderatori: A. Maggio (Palermo), M. A. Romeo (Catania)

ore 9.00 Gli aspetti genetici (E. Calzolari, Ferrara)
ore 9.20 La terapia trasfusionale (C. Magnano, Catania)
ore 9.40 La terapia chelante (R. Galanello, Cagliari)
ore 10.00 La terapia con induttori della emoglobina fetale (N. Cappellini, Milano)
ore 10.20-11.00 Discussione
ore 11.00-11.30 Pausa caffè

II Sessione **TALASSEMIA INTERMEDIA**
Presidente: V. Vigi (Ferrara)
Moderatori: F. Rigolin (Ferrara), M. Sprocati (Ferrara)

ore 11.30 **La splenectomia** (A. Franchella, Ferrara)
ore 11.50 **La cardiopatia** (G. Bosi, Ferrara)
ore 12.10 **L'eritropoiesi extramidollare:**
quadri clinici di rara osservazione (M.C. Galati, Catanzaro)
ore 12.30 **Le strie angioidi** (C. Incorvaia, Ferrara)
ore 12.50-13.20 *Discussione*
ore 13.20-14.30 *Pranzo*

III Sessione **DREPANOCITOSI**
Presidente: G. Mollica (Ferrara)
Moderatori: P. Cianciulli (Roma), G. Izzi (Parma)

ore 14.40 **La exanguinotrasfusione** (R. Reverberi, Ferrara)
ore 15.00 **La terapia del dolore** (G. Schilirò, Catania)
ore 15.20 **La terapia con idrossiurea** (P. Rigano, Palermo)
ore 15.40 **Aspetti anestesilogici** (A. Guberti, Ferrara)
ore 16.00 **La gravidanza** (T. Lombardo, Catania)
ore 16.20-16.40 *Discussione*
ore 16.40-17.00 *Pausa caffè*

IV Sessione **TERAPIA CHELANTE**
Presidente: G.C. Traina (Ferrara)
Moderatori: M. Capra (Palermo), M.R. Govoni (Ferrara)

ore 17.00 **ICL 670A: aggiornamento studio clinico** (D. Alberti, Milano)
ore 17.20 **Terapia combinata** (A. Maggio, Palermo)
ore 17.40 **Spermatogenesi e terapia chelante** (V. De Sanctis, Ferrara)
ore 18.00 **Metabolismo osseo e terapia chelante** (E. Verri, Bologna)
ore 18.20-18.50 *Discussione*

SABATO 16 OTTOBRE 2004

V Sessione **LE COMPLICANZE DELLA TALASSEMIA MAJOR**

Presidente: C. Carestia (Napoli)

Moderatori: R. Malizia (Palermo), G.L. Forni (Genova)

ore 9.00 *L'osteoporosi: il ruolo della genetica* (C. Borgna, Ferrara)

ore 9.20 *L'epatopatia HCV correlata* (A. Mangiagli, Siracusa)

ore 9.40 *Le complicanze renali* (M.R. Gamberini, Ferrara)

ore 10.00-10.20 *Discussione*

ore 10.20-10.40 *Pausa caffè*

VI Sessione **L'ASSISTENZA AL PAZIENTE EMOGLOBINOPATICO E
PROSPETTIVE TERAPEUTICHE**

Presidente: C. Vullo (Ferrara)

Moderatori: L. Ruggiero (Lecce), G. Raiola (Catanzaro)

ore 10.40 *Il ruolo dell'ospedale nel trattamento dell'adolescente giovane-adulto
con patologia cronica* (I. Stefano, Taranto)

ore 11.00 *Analisi dei costi per l'assistenza al soggetto con talassemia major*
(G. D'Ascola, Reggio Calabria)

ore 11.20 *Il ruolo dell'infermiera* (L. Rosatti, Ferrara)

ore 11.40 *Il ruolo delle associazioni* (A. Iacono, Napoli)

ore 12.00 *I farmaci orfani* (A. Ceci, Pavia)

ore 12.20 *Innovazioni nella diagnostica e terapia della talassemia* (R. Gambari, Ferrara)

ore 12.40-13.00 *Discussione*

ore 13.00-13.10 *Chiusura dei lavori* (A. Maggio, Palermo – V. De Sanctis, Ferrara)

COMITATO SCIENTIFICO

C.D. SO.S.T.E.

Aurelio Maggio, Presidente

Vincenzo De Sanctis, Vice-Presidente

Clementina Carestia, Consiglieri

Vincenzo Caruso

Giuseppe D. D'Ascola

Gianluca Forni

Antonino Mangiagli

COMITATO D'ONORE

Umberto Barbieri

Gianluigi Castoldi

Adriana Ceci

Calogero Vullo

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Maria Rita Gamberini

Maria Rita Govoni

Monica Sprocati

continua da pag. 24

- Patogenesi della disfunzione cardiaca nella talassemia
L. Mancuso pag. 11
- Trattamento ferro-chelante: una revisione della letteratura
A. Piga et al. pag. 12
- Importanza degli studi clinici multicentrici nella valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei chelanti
A. Maggio et al. pag. 14
- Prospettive future sui nuovi chelanti
R. Galanello pag. 16
- Esperienze di trapianto in utero nelle emoglobinopatie
M. C. Renda et al. pag. 18

SO.S.T.E. *Notiziario*

Organo ufficiale della Società per lo Studio delle Talassemie ed Emoglobinopatie - SO.S.T.E. - quadrimestrale -

Direttore Responsabile: Dott. Vincenzo Caruso (Catania)

Co-Direttori: Prof. Aurelio Maggio (Palermo)
Dott. Carmelo Magnano (Catania)

Direzione e Redazione

Via Etna, 228 - 95131 Catania

- Tel. +39 095.7594246 • Fax +39 095.7592023
- E-mail: thal.garibaldi@tiscali.it

SO.S.T.E.

Società per lo Studio delle Talassemie ed Emoglobinopatie
c/o Divisione di Ematologia II con Talassemia

Azienda Ospedaliera "V. Cervello"

Via Trabucco, 180 - 90146 Palermo

- Tel. +39 091.6802727- 6802894 • Fax +39 091.6880828

Comitato Direttivo SO.S.T.E.

Prof. Aurelio Maggio (Palermo)	Presidente
Dott. Vincenzo De Sanctis (Ferrara)	Vice Presidente
Dott. Vincenzo Caruso (Catania)	Tesoriere
Dott. Clementina Carestia (Napoli)	Consigliere
Dott. Giuseppe D. D'Ascola (Reggio C.)	Consigliere
Dott. Gianluca Forni (Genova)	Consigliere
Dott. Antonino Mangiagli (Siracusa)	Consigliere
Dott. Disma Renda (Palermo)	Segretario

- Cod. Fisc.: 93080860872 - Partita IVA: 03770950875
- Coord. Banc.: U 1005 16903 10181 - BNL Ag. 3 - CT
- Conto Corrente Postale: N. 41130683
- Sito Web: www.soste.org

Stampa Tipolitografia Lo Faro Domenico
Via Canfora, 2/b - Catania

Registrazione presso il Tribunale di Catania
N. 12/99 del 6/5/1999