



Dipartimento Tutela della Salute, Servizi Socio Sanitari

LA RETE REGIONALE DELLA TALASSEMIA E DELLE EMOGLOBINOPATIE



IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)

INDRODUZIONE

Le Emoglobinopatie

L'Emoglobina è la molecola responsabile del trasporto di ossigeno e anidride carbonica nell'organismo ed è costituita da quattro catene proteiche.

Nel soggetto adulto l'assetto emoglobinico è così costituito:

- HbA ($\alpha_2\beta_2$): costituisce circa il 95%-98% dell'emoglobina totale dell'adulto e contiene due catene di tipo alfa (codificate da 4 geni sul cromosoma 16) e due beta (codificate da 2 geni sul cromosoma 11)
- HbA2 ($\alpha_2\delta_2$): costituisce circa il 2%-3% dell'emoglobina totale ed è costituita da 2 catene di tipo alfa e due di tipo delta
- HbF ($\alpha_2\gamma_2$): che costituisce circa il 0,5%-2% dell'emoglobina totale dell'adulto; è costituita da due catene di tipo alfa e due tipo gamma
- HbF è l'emoglobina prodotta dal feto durante la gravidanza, la sua produzione diminuisce progressivamente dopo la nascita per raggiungere i livelli fisiologici intorno agli 1-2 anni.

Le emoglobinopatie, caratterizzate da un difetto ereditario dell'emoglobina, costituiscono un gruppo di malattie emergenti nel contesto sanitario nazionale ed europeo e oggi rappresentano le malattie congenite più frequenti su scala globale: circa il 7% della popolazione mondiale è portatore di una forma di difetto ereditario di emoglobina. In passato, la maggior diffusione si aveva nella fascia temperata del mondo, dove era presente la malaria in quanto l'essere portatore di alcune forme di emoglobinopatie, quali Talassemia o Falcemia, dava una maggior resistenza nei confronti della infezione malarica.

Oggi, i flussi migratori così come la maggiore sopravvivenza di questi soggetti si configurano come fattori chiave nell'aumento della numerosità di questa popolazione di malati e nella complessità della presa in carico clinico-diagnostica. Ogni anno nel mondo nascono circa 60.000 soggetti affetti da beta talassemia e 300.000 da falcemia.

In Italia, le emoglobinopatie sono endemiche con un'originaria collocazione nelle zone ex malariche quali delta del Po, meridione e Isole Maggiori per le talassemie e Sicilia per la Falcemia; sono circa 10.000 le persone affette. Il meccanismo di trasmissione di queste forme è autosomico recessivo.

Possiamo suddividere le emoglobinopatie in forme nelle quali il difetto molecolare causa un deficit quantitativo di sintesi delle catene emoglobiniche, rappresentate principalmente dalle Sindromi Talassemiche, forme nelle quali il difetto molecolare causa un danno strutturale qualitativo rappresentate principalmente dalle Sindromi Falcemiche.

Difetti qualitativi sono causa di un numero altissimo di varianti Emoglobiniche (descritte oltre 1000) prevalentemente senza significato clinico, ma che possono causare Emoglobine Instabili o Emoglobine ad alterata affinità per l'ossigeno. Forme nelle quali è difettoso il meccanismo della normale accensione della produzione di emoglobine da fetali ad adulte, chiamato "persistenza ereditaria di emoglobina fetale" (HPFH). Anomalie strutturali e quantitative possono essere presenti in eterozigosi composte nel medesimo soggetto.

Le talassemie e le sindromi falcemiche costituiscono le forme più frequenti di emoglobinopatia a livello globale.

LE SINDROMI TALASSEMICHE

Il termine “talassemie” indica un gruppo di malattie ematologiche caratterizzate da diminuita o assente sintesi di catene globiniche normali presenti nella molecola dell’emoglobina.

Come risultato, i globuli rossi dei soggetti affetti sono caratterizzati da un ridotto contenuto di emoglobina (ipocromia) e da piccole dimensioni (microcitosi). Per questo motivo le sindromi talassemiche vengono anche definite con il termine “microcitemie”.

Sulla base della catena la cui sintesi è ridotta o mancante, le talassemie sono indicate come α , β , γ , δ , $\delta\beta$, o $\epsilon\gamma\delta\beta$.

Una delle forme più rilevanti per frequenza e gravità è la β -talassemia, dovuta a ridotta o totale assenza delle sintesi di catene beta dell’emoglobina, conosciuta anche come anemia mediterranea o morbo di Cooley, in quanto endemica nell’area del Mediterraneo, nel Medio Oriente, in India e nel Sud-Est Asiatico, ma ormai presente in quasi tutti i paesi del mondo per via delle migrazioni e dei matrimoni interetnici.

Nella β -talassemia, la riduzione o l’assenza di catene β -globiniche comporta una riduzione di grado variabile della sintesi dell’emoglobina normale adulta (HbA, $\alpha_2\beta_2$). Elemento chiave nella patogenesi di questa patologia è l’eccesso di catene α -globiniche non compensate da catene β già a livello midollare con conseguenze eritropoiesi inefficace, espansione midollare, deformazioni ossee, anemia, emolisi ed organomegalia.

La maggior parte delle talassemie sono ereditate con modalità autosomica recessiva.

Sono state descritte più di 350 mutazioni per lo più puntiformi della β -talassemia, alle quali viene comunemente assegnato un indice di gravità, con β^+ che denota mutazioni che causano una relativa riduzione della sintesi delle catene β -globiniche e β^0 che si riferisce a mutazioni che causano una completa assenza di sintesi delle catene β -globiniche. Queste mutazioni possono presentarsi nei pazienti in omozigosi o eterozigosi composta ed influiscono sull’espressione fenotipica della malattia.

Le talassemie e le emoglobinopatie appartengono al gruppo delle malattie rare, con il codice di esenzione RDG010, come specificato nell’allegato 1 del Decreto Ministeriale 279/2001.

Da un punto di vista epidemiologico la beta talassemia assieme alle altre forme di talassemia rappresenta uno dei disordini genetici più diffusi al mondo. L’entità della distribuzione geografica della malattia e i numeri che rappresentano la dimensione della talassemia in Italia ci dicono come si tratti di una malattia, classificata come rara, ma in realtà molto diffusa e radicata nel nostro paese (soprattutto nelle regioni meridionali).

Addirittura, negli anni 60-70 del secolo scorso, la talassemia era considerata una malattia sociale, per la sua grande diffusione nella popolazione italiana. Poi negli anni 80 e 90, in seguito alle campagne di prevenzione che hanno contribuito a ridurre sensibilmente il numero dei nuovi nati, la patologia è rientrata tra le malattie rare. Oggi siamo in una situazione borderline, soprattutto se consideriamo l’alto numero di portatori sani e i nuovi flussi migratori, che registrano numerosi arrivi di popolazioni provenienti da zone ad alta prevalenza di emoglobinopatie.

1. Epidemiologia

La talassemia colpisce soprattutto le popolazioni dell'area mediterranea, dell'Asia meridionale, del sud-est asiatico e del Medio Oriente.

In Italia sono presenti circa tre milioni di portatori sani, concentrati prevalentemente in Sardegna, in Sicilia, nelle regioni meridionali ma anche nel delta padano e veneto. Si stima siano circa 7000 le persone affette dalla forma grave della malattia, con concentrazione massima in alcune regioni del Centro-Sud: la regione più colpita è la Sicilia, in cui si contano 2.500 pazienti, seguita dalla Sardegna con 1.500; i restanti 3.000 pazienti sono abbastanza uniformemente distribuiti in tutta la Penisola, con una frequenza più alta fra Puglia, Emilia Romagna, Lazio e Calabria. Le immigrazioni hanno reso significativa la prevalenza anche nelle zone industrializzate del Nord Italia.

Un recente censimento fatto proprio dalla SITE, a cui hanno partecipato circa 120 Centri italiani che seguono pazienti con varie forme di emoglobinopatie, quindi sia talassemia che drepanocitosi, ha registrato circa 5.500 casi di talassemia trasfusione-dipendente e circa 2.500 casi di talassemia non trasfusione-dipendente. La diffusione territoriale prevalente conferma i dati del passato, registrando una maggiore concentrazione di pazienti nel Meridione e nelle isole. Se invece consideriamo anche la drepanocitosi, più comunemente conosciuta come anemia falciforme, il dato sull'intero territorio nazionale è piuttosto omogeneo, con una cifra complessiva che si attesta attorno ai 10.000 pazienti affetti da emoglobinopatie. E' importante sottolineare anche che circa il 10% della popolazione italiana è portatore di anomalie dell'emoglobina. Come è noto, da due portatori sani può nascere, nel 25% dei casi, un bambino affetto dalla forma più grave della patologia. Per la talassemia trasfusione-dipendente, l'andamento della curva relativa all'aspettativa di vita che oscillava tra i 20 e i 40 anni nei pazienti nati prima degli anni 80 a oggi è molto cambiata, con un'aspettativa di vita molto più ampia. Quindi, parliamo di una prognosi che è diventata aperta. Negli ultimi anni, inoltre, si è registrato un picco di nuove nascite di bambini con talassemia poichè molte coppie di portatori sani hanno deciso, sempre più frequentemente, di portare avanti la gravidanza anche se consapevoli del fatto che il bambino sarebbe stato ammalato. Questo proprio in virtù del fatto che la prognosi della patologia è molto cambiata.

2. Manifestazioni Cliniche

Le Sindromi Talassemiche sono caratterizzate da anemia cronica di gravità variabile conseguente a un difetto quantitativo nella produzione di emoglobina.

Da un punto di vista clinico i tipi più rilevanti di talassemia sono la alfa (α -) e la beta (β -) talassemia che determinano la riduzione di uno dei tipi di catena globinica che formano l'emoglobina adulta (HbA, $\alpha\beta_2$).

La β -talassemia

La carenza di emoglobina può essere parziale, dando vita al portatore sano di talassemia. I portatori del tratto beta talassemico allo stato eterozigote sono asintomatici e presentano una lieve anemia ipocromica microcitica. Si parla in questo caso di β -Talassemia Minor.

La carenza può essere quasi totale, procurando la forma più grave della patologia, detta Talassemia Major o Talassemia trasfusione-dipendente (TDT). C'è poi una terza ipotesi, quella della talassemia

intermedia, in cui la carenza non è così grave da richiedere la terapia trasfusionale continuativa, detta anche, perciò, Talassemia Intermedia o Talassemia non trasfusione-dipendente (TNTD).

Nella TDT si ha una grave anemia cronica trasfusione-dipendente che può manifestarsi fin dai primi mesi di vita, che porta a morte nella prima decade se l'anemia non viene corretta tramite regolari trasfusioni di globuli rossi. Nella NTDT invece, il quadro clinico e l'età di esordio possono variare notevolmente e andare da uno stato simile a quello del portatore eterozigote alla necessità di trasfusioni occasionali a causa di circostanze specifiche (p. es., gravidanza, intervento chirurgico o infezione acuta) o trasfusioni frequenti ma per un periodo limitato.

Le trasfusioni e l'aumentato assorbimento intestinale causano un accumulo di ferro che il nostro organismo non è in grado di eliminare. Il ferro in eccesso si accumula prevalentemente nel fegato, pancreas, ghiandole endocrine e cuore e l'effetto tossico su questi organi è causa di gravi complicanze e morte. La terapia trasfusionale, associata alla terapia di rimozione del ferro in eccesso tramite farmaci chelanti, ha consentito di evitare le complicanze determinando un significativo aumento della lunghezza della vita dei pazienti con talassemia che si è trasformata da malattia mortale in giovane età a condizione cronica con la quale convivere.

Manifestazioni ematologiche:

i portatori sani tipici di β -talassemia di solito presentano: ridotti livelli di volume corpuscolare medio (MCV) e di emoglobina cellulare media (MCH), livelli di Hb normale o lievemente ridotta rispetto ai valori normali per età, elevati livelli di HbA₂.

I soggetti affetti da β -talassemia major sono caratterizzati da: ridotti livelli di Hb (< 7 g/dl), MCV tra 50 e 70 fl, MCH tra 12 e 20 pg, livelli di HbA praticamente assente, mentre la HbF costituisce il 92-95% dell'Hb.

I soggetti affetti da β -talassemia intermedia presentano: Hb tra 7 e 10 g/dl, MCV tra 50 ed 80 fl ed MCH tra 16 e 24 pg, livelli di emoglobina HbA tra 10 e 30, mentre la HbF tra 70-90%.

La α -talassemia

Può manifestarsi con quadri clinici di varia gravità. L'alterazione di 3 dei 4 geni causa una forma denominata Emoglobinosi H, che può manifestarsi con un andamento clinico di NTDT o, raramente, TDT. L'emoglobina H è composta da tetrameri di catene Beta, che hanno una minor capacità di legare l'ossigeno e sono instabili. La forma più grave e più rara, è dovuta all'assenza di tutti e 4 i geni per le catene alfa e causa in genere la morte durante la gravidanza (idrope fetale) o subito dopo la nascita.

Esiste poi la possibilità che i geni alfa globinici siano triplicati o anche quadruplicati. Questa situazione comporta una aumentata sintesi delle catene alfa che combinata ad una riduzione di sintesi dovuta ad una eterozigosi per beta talassemie comporta uno sbilanciamento che si manifesta clinicamente con una forma di NTDT.

Altre manifestazioni della talassemia possono essere: masse di eritropoiesi extramidollare, alterazioni scheletriche da espansione midollare, tra cui le alterazioni dei caratteri faciali (zigomi sporgenti, naso con radice infossata, cranio rotondo ed ingrossato), ulcere cutanee agli arti inferiori. L'anemia falciforme (SCD) è un'alterazione qualitativa dell'emoglobina causata da una mutazione puntiforme nel gene della emoglobina che porta alla sintesi dell'emoglobina patologica S (HbS). In condizioni di scarsa ossigenazione la HbS anomala polimerizza, i globuli rossi si allungano e si incurvano, assumendo la caratteristica forma a falce, e si accumulano fino a ostruire la circolazione causando crisi dolorose come le crisi vasocclusive (VOC) ed altre possibili conseguenze gravi. I globuli rossi HbS hanno una durata di vita ridotta (~10-20 giorni), con conseguente anemia

emolitica cronica. La Sindrome Falcemica può essere causata da omozigosi per HbS o da eterozigosi composte della HbS con Beta Thal o HbC o HbD o altre varianti emoglobiniche. Gli eterozigoti per HbS, in condizioni estreme, possono avere sintomatologia vaso oclusiva, per cui si raccomandano particolari cautele.

Con il termine di eterozigoti composti si intende la presenza di difetti emoglobinici differenti sui due alleli globinici. I fenotipi clinici associati sono variabili a seconda del difetto, da lievi a gravi, e possono essere diagnosticati in base a comportamenti anomali da un punto di vista funzionale, elettroforetico e/o cromatografico. L'eterozigosi composta per HbS e beta talassemia, una delle eterozigosi composte più frequentemente osservata, è all'origine di una condizione patologica importante (talassodrepanocitosi o microdrepanocitosi) clinicamente eterogenea anche in rapporto alla mutazione talassemica presente (β^+ o β^0). Se la mutazione è β^0 il paziente ha in circolo solo HbS, e quindi clinicamente sarà del tutto sovrapponibile al paziente omozigote HbS, ma risulterà microcitemico perché ha la mutazione beta talassemica. Se la mutazione invece è β^+ il paziente produrrà una quota di HbA e quindi presenterà un quadro clinico più lieve rispetto al paziente HbSS o HbS/ β^0 e può risultare microcitemico in base al tipo di mutazione del gene beta.

Sono clinicamente rilevanti anche le eterozigosi composte:

- HbC/beta talassemia: si presenta clinicamente in maniera molto eterogenea, da forme lievi a forme gravi.

- HbS/HbC: di solito determina un quadro clinico di minore gravità rispetto al soggetto omozigote HbSS

- Hb E/beta talassemia: la variante HbE è molto comune nel Sud Est asiatico, raggiungendo un picco di frequenza del 70% nel nord della Thailandia. Quando un individuo eredita l'HbE da un genitore ed una mutazione del gene beta dall'altro genitore si ha un quadro clinico di NTDT o TDT. La persistenza ereditaria dell'emoglobina fetale (HPFH) si caratterizza per livelli elevati di emoglobina fetale (HbF) al di fuori del periodo neonatale. La prevalenza di questa forma non è nota. La HPFH è dovuta a delezioni nel cluster genico della beta-globina o a mutazioni puntiformi nei geni HBG1 e HBG2 (11p15.5). La diagnosi si basa sulla presenza di un significativo aumento dell'HbF, che varia tra 10 e 40% negli eterozigoti, con indici eritrocitari normali o quasi. La differenziazione tra la HPFH e la delta-beta talassemia è difficile: in genere nella HPFH sono presenti un normale MCV e MCH, mentre nella delta-beta talassemia si osserva microcitosi con ipocromia; la diagnosi può essere confermata dall'esame del DNA. La trasmissione della HPFH è co-dominante. L'associazione tra la HPFH e la Beta Talassemia attenua i sintomi clinici nei pazienti.

3. Comorbidità/Complicanze

Le comorbidità/complicanze che si manifestano nel corso degli anni per le forme clinicamente rilevanti (talassemia major e talassemia intermedia) sono in parte riferibili ai meccanismi fisiopatologici della malattia stessa ed in gran parte secondari alla terapia trasfusionale responsabile di importante sovraccarico di ferro.

Di seguito si elencano le principali comorbidità/complicanze cui possono andare incontro i soggetti affetti da beta talassemia:

1. La siderosi secondaria alle trasfusioni è la più frequente complicanza e può essere responsabile di gravi danni d'organo.

2. La cardiopatia rappresenta ancora oggi la più frequente causa di morte dei pazienti talassemici. Ha un'eziologia multifattoriale essendo conseguente all'anemia, all'accumulo di ferro e in taluni casi anche ad altri eventi quali pericarditi e miocarditi.
3. Il danno epatico nel paziente talassemico era riconducibile alle infezioni da virus epatotropi (HCV ed HBV), oggi divenute rare, e al sovraccarico di ferro. Inoltre è possibile che si verifichi con maggiore frequenza calcolosi della colecisti.
4. Le complicanze endocrinologiche sono tra le più frequenti e sono principalmente dovute al sovraccarico di ferro. Le più comuni sono: l'ipogonadismo ipogonadotropo, il ritardo di crescita e la bassa statura, il diabete mellito, l'ipotiroidismo, l'ipoparatiroidismo e il deficit surrenalico.
5. Altre comorbidità/complicanze frequenti sono rappresentate dall'osteoporosi e dalla ipofertilità.

Una delle problematiche che si riscontra maggiormente è l'osteoporosi, patologia tipica dell'età adulta, questo a dimostrazione di come sia cambiato nettamente il quadro generale della malattia, grazie a terapie convenzionali.

4. Diagnosi

La diagnosi di beta talassemia viene stabilita essenzialmente attraverso dati clinici e di laboratorio miranti a definire o la condizione di portatore o la presenza di malattia.

Indagini diagnostiche di laboratorio

Indagini di I livello

- esame emocromocitometrico
- conta reticolociti
- esame morfologico del sangue periferico
- sideremia, transferrina e ferritina
- dosaggio quantitativo HbA2, HbF e HbA con cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC)
- ricerca e dosaggio di varianti emoglobiniche effettuati con HPLC

Indagini di II livello

- elettroforesi semiautomatica su gel di agarosio a pH basico
- test di falcizzazione
- sintesi in vitro delle catene globiniche effettuata con HPLC Reverse Phase (RP)
- indagini molecolari:
 - estrazione DNA, amplificazione DNA (PCR e/o ARMS)
 - analisi mutazione DNA con Reverse Dot Blot
 - analisi dei polimorfismi del DNA con enzimi di restrizione
 - analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento.

5. Diagnosi Prenatale (DPN) e Prevenzione

La diagnosi prenatale è indicata nel “counseling” prenatale nel sospetto di un feto a rischio di TDT (o di sindrome talassemica grave, esempio talasso-drepanocitosi) e viene eseguita tra la 11a e 13a settimana compiuta di gravidanza mediante villocentesi.

Tutte le coppie a rischio di emoglobinopatie devono ricevere l’offerta di una consulenza con specialisti del settore, in cui possano essere discusse le differenti opzioni riproduttive e la possibilità di accesso alla diagnosi prenatale. La consulenza specialistica dovrebbe essere offerta ad ogni gravidanza e dovrebbe prendere in esame non solo gli aspetti medico-scientifici, ma anche quelli psicologici legati alle possibili scelte disponibili per la coppia. La consulenza dovrebbe essere offerta in epoca prenatale e/o nelle prime settimane di gravidanza, al fine di lasciare tempo alla coppia di effettuare una scelta consapevole e per non precludere la possibilità di accesso ad alcune tecniche di diagnosi prenatale (idealmente la diagnostica prenatale dovrebbe essere completata entro le 12-14 settimane). Una precoce consulenza è in grado di consentire alle donne di effettuare una scelta informata, senza pressioni causate dalla mancanza di tempo, e consente di poter effettuare un’interruzione di gravidanza in caso di feto affetto, se desiderato. Nell’ottica di identificare precocemente le coppie a rischio di emoglobinopatia sarebbe utile procedere allo screening contemporaneamente in entrambi i coniugi, piuttosto che attuare uno screening sequenziale. La richiesta degli esami di screening dovrebbe essere effettuata alla prima visita ostetrica, se la coppia non è stata sottoposta alle indagini in precedenza. La diagnosi precoce dell’eventuale presenza di alfa-talassemia con rischio di idrope fetale è fondamentale per garantire una corretta sorveglianza della gravidanza. Nell’ambito della consulenza devono anche essere discusse e descritte le tecniche di diagnosi prenatale e le loro limitazioni e risultati inattesi (es. non paternità), nonché il rischio di aborto (di circa 1% per villocentesi).

Nei casi in cui non sia disponibile il futuro padre, è possibile accedere a DPN per valutazione del rischio di emoglobinopatie maggiori nel feto, dopo consulenza specialistica alla donna, in cui siano spiegati i benefici e i rischi di questo approccio. Nel caso in cui l’analisi del DNA fetale evidenziasse la presenza della mutazione del gene β -globinico materno, è necessario procedere al sequenziamento dell’intero gene al fine di escludere la presenza di una seconda mutazione. Nel referto dell’esame deve essere specificato che il genotipo paterno non è noto e che l’analisi genetica fetale non è in grado di escludere la presenza di tutte le emoglobinopatie, indicando preferibilmente il rischio residuo di emoglobinopatie nel feto. Per gravidanze gemellari è fondamentale ottenere una diagnosi accurata in ogni gemello.

6. Terapia

Negli ultimi decenni, grazie al miglioramento dei regimi trasfusionali e soprattutto al trattamento ferrochelante, l’aspettativa e la qualità di vita dei pazienti talassemici è progressivamente migliorata, per cui il quadro clinico del passato non corrisponde all’attuale.

A questo va aggiunta la possibilità di guarigione ottenuta, in un numero significativo di casi, attraverso la terapia trapiantologica e più recentemente, dopo i 12 anni di vita e in casistiche selezionate, attraverso la terapia genica.

Un ulteriore impulso al miglioramento della storia naturale della malattia potrebbe essere correlato alla recente introduzione, per i pazienti di età maggiore di 18 anni, della terapia con Luspatercept.

Il trattamento per le forme gravi prevede:

- Trasfusione di globuli rossi, con o senza terapia chelante del ferro
- Splenectomia se è presente splenomegalia
- Luspatercept per il trattamento della beta-talassemia dipendente da trasfusione
- Trapianto allogenico di cellule staminali, terapia genica
- Terapia con Idrossiurea per la prevenzione delle VOC nelle sindromi falcemiche.

6.1 Terapia trasfusionale

La correzione dell'emopoiesi inefficace mediante trasfusioni periodiche di globuli rossi va presa in considerazione per pazienti con forme gravi. Nella beta-talassemia major eseguire trasfusioni come necessario per mantenere l'emoglobina a circa 9-10 g/dL (90 a 100 g/L) ed evitare manifestazioni cliniche gravi.

La terapia trasfusionale viene eseguita in regime di Day Hospital (DH terapeutico).

Ai fini della sicurezza trasfusionale vengono messe in atto tutte le misure in grado di garantire la prevenzione dell'errore trasfusionale (Raccomandazione n. 5/2008 Min. Salute). Ad ogni seduta trasfusionale si prende nota dei parametri trasfusionali e periodicamente saranno effettuati bilanci come da linee guida.

Programma trasfusionale cronico (vedi Allegato 1)

La terapia trasfusionale si attua in accordo alle raccomandazioni condivise tra la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) e la Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE), alle raccomandazioni internazionali della "Thalassaemia International Federation" (TIF) e nel rispetto della normativa vigente.

Nel trattamento della Talassemia sono previste trasfusioni di emazie eseguite a cadenza regolare, solitamente ogni 2-5 settimane, al fine di mantenere un livello di Hb pre di 9-10,5 g/dl.

Un più alto livello di emoglobina pre-trasfusionale può essere appropriato per soggetti con cardiopatia o soggetti con significativa eritropoiesi extramidollare o che non raggiungono un'adeguata soppressione dell'eritropoiesi inefficace.

Per quanto le terapie alternative alla trasfusione trovino ormai sempre più ampia applicazione nel trattamento della talassemia major, della talassemia intermedia e della drepanocitosi, la terapia di gran lunga praticata rimane quella trasfusionale.

6.2 Terapia ferrochelante

La terapia ferrochelante è il secondo cardine del trattamento convenzionale della talassemia, essa mira a prevenire/ridurre il sovraccarico marziale ed i danni d'organo da esso determinato e si attua con i ferrochelanti in uso: deferasirox, deferiprone e desferrioxamina (tabella riassuntiva farmacologica Allegato 1).

La terapia ferrochelante prevede i seguenti settings:

- Terapia "preventiva": obiettivo primario è mantenere nell'organismo livelli sicuri di ferro, bilanciando l'intake del ferro (soprattutto trasfusionale) con il ferro escreto dai chelanti al fine di minimizzare l'insorgenza delle complicanze derivanti dall'emosiderosi.
- Terapia di "salvataggio": rimozione del ferro accumulato in presenza di iniziali manifestazioni di complicanze.
- Terapia di "emergenza": in caso di evidente progressivo deterioramento della funzione cardiaca o in caso di manifesto scompenso cardiaco.

6.3 Terapia con Luspatercept

E' il primo e unico agente che promuove la maturazione eritroide approvato in Europa e rappresenta una nuova classe terapeutica.

Il luspatercept è una proteina di fusione ricombinante iniettabile che inibisce la segnalazione della via del fattore di crescita trasformante-beta. In uno studio randomizzato e controllato con placebo in pazienti con beta-talassemia, ha ridotto del 33% il fabbisogno di trasfusioni nel 21% dei pazienti (rispetto al 4,5% dei controlli). E' indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente, associata a beta-talassemia (Vedi allegato 2).

Il paziente candidato al trattamento deve essere identificato e gestito secondo le Buone Pratiche SITE.

6.4 Terapia con Idrossiurea

Per la terapia delle sindromi falcemiche, da oltre 20 anni è stata introdotta, per lo più negli adulti, la terapia con idrossiurea, che stimola la sintesi di HbF, che a sua volta ostacola la gelificazione dell'HbS, mitigando la clinica. Questa oggi rappresenta la terapia di elezione che, recentemente, è stata estesa anche ai pazienti in età pediatrica, in quanto riduce significativamente la frequenza di crisi vaso-occlusive, il ricorso ad analgesici, anche maggiori, in caso di crisi e il fabbisogno trasfusionale.

6.5 Il trapianto di cellule staminali allogeniche è la sola opzione curativa e deve essere considerata in tutti i pazienti.

La terapia genica si pone come alternativa per cercare di correggere il difetto genetico del paziente, in modo che l'organismo diventi capace di produrre normalmente l'emoglobina.

7. Terapia delle altre Comorbidità/Complicanze

I soggetti affetti da TM o talassemia intermedia possono richiedere altri farmaci per la cura delle comorbidità/complicanze sapendo che tutte quelle che dipendono dal sovraccarico marziale non possono prescindere dal trattamento ottimale di quest'ultimo. Di seguito si riporta un elenco dei principali farmaci utilizzati per ciascuna comorbidità/complicanza.

- Cardiopatia: ace-inibitori, beta-bloccanti, diuretici, digossina, inibitori dell'angiotensina ed in caso di ipertensione polmonare, sildenafil e macitentan.
- Calcolosi della colecisti: acido ursodesossicolico.
- Infezioni (HCV, HBV, HIV): antivirali (interferone alfa, ribavirina), antivirali ad azione diretta e antiretrovirali.
- Bassa statura, scarso accrescimento: ormone della crescita ricombinante.
- Ritardo puberale ed ipogonadismo: etinilestradiolo/estro-progestinici nelle femmine; testosterone nei maschi.
- Diabete: terapia insulinica o con ipoglicemizzanti orali.
- Ipotiroidismo: L-tiroxina.

- Ipoparatiroidismo: calcitriolo con eventuale supplementazione di calcio.
- Iposurrenalismo: idrocortisone.
- Osteoporosi/osteopenia: supplementazione di calcio e vitamina D; bisfosfonati; denosumab; teriparatide.
- Ipofertilità: trattamento che potrà prevedere induzione dell'ovulazione nelle femmine e della spermatogenesi nei maschi, criopreservazione dei gameti ed altri eventuali trattamenti tutti inseriti in un percorso multidisciplinare di valutazione e counseling pre-concepimento.

In tutti i casi è utile il trattamento con acido folico che viene consumato dalla eritropoiesi inefficace ed in alcuni casi saranno necessari altri trattamenti (es. antidolorifici, anticoagulanti per il rischio trombotico ed altri riconducibili alla talassemia).

8. Trattamenti Chirurgici

Nel corso della malattia possono rendersi necessari interventi quali la colecistectomia e la splenectomia. Per le indicazioni e la preparazione alla splenectomia ci si riferisce alle linee guida in uso; inoltre dopo l'intervento occorre seguire le indicazioni per i soggetti splenectomizzati. Nei pazienti con splenomegalia significativa, la splenectomia può aiutare a ridurre la necessità di trasfusioni.

9. Supporto Psicologico

Sebbene gli studi sul supporto psicologico nella talassemia non siano di elevato livello di evidenza, essendo per lo più di tipo descrittivo, suggeriscono, in analogia ad altre malattie croniche, quanto di seguito riportato: i soggetti affetti da talassemia sono esposti a numerose sfide psicologiche in momenti diversi della vita: momento della diagnosi, inizio del programma trasfusionale, inizio del trattamento ferrochelante, transizione dai centri di cura pediatrici a quelli dell'adulto.

Il benessere psicologico impatta sull'aderenza al trattamento ferrochelante e quindi sulle aspettative di vita dei soggetti affetti da talassemia trasfusione dipendente.

Pertanto il supporto psicologico è importante per i soggetti affetti da talassemia e deve prevedere un approccio adeguato per l'età pediatrica, l'adolescenza (transizione) e per gli adulti in età più avanzata.

10. Follow-up

Negli Allegati 1 e 2 si riportano sinteticamente e schematicamente le principali indagini/visite relative alle comorbidità/complicanze, quando iniziarle e con quale frequenza indicativa eseguirle, sapendo che questa varierà in relazione allo sviluppo o meno delle comorbidità stesse e alla sintomatologia clinica ed i principali farmaci utilizzati per la ferrochelazione ed il trattamento delle patologie. La frequenza indicata per le indagini andrà adattata caso per caso e potrà quindi variare oltre i limiti indicati.

LA RETE REGIONALE DELLE TALASSEMIE E DELLE EMOGLOBINOPATIE

Alla luce di quanto previsto nella normativa nazionale (D.M. n.70/2015, Legge n.219/2005, Legge n.175/2021), si rende necessario provvedere all'organizzazione della rete regionale per la prevenzione, la diagnosi e la cura delle talassemie e delle emoglobinopatie, come rete specifica di patologia nell'ambito della più ampia Rete Regionale delle Malattie Rare.

La Rete Regionale delle talassemie e delle emoglobinopatie deve comprendere strutture in possesso di specifiche conoscenze e competenze necessarie per essere qualificate quali Centri della Rete, in grado di garantire un approccio multidisciplinare e una continuità assistenziale nonché un'adeguata transizione dall'età pediatrica a quella adulta.

La Rete Regionale delle talassemie e delle emoglobinopatie, identificata nell'ambito della rete regionale per le malattie rare, dovrà integrarsi con le altre reti specifiche operanti nello stesso ambito assistenziale (rete trapianti, rete endocrinologica, rete riabilitativa, ecc.).

CONTESTO REGIONALE

In Regione Calabria i soggetti talassemici vengono seguiti nei Centri per le Microcitemie, strutture già presenti e operanti nell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Dulbecco" di Catanzaro, nelle Aziende Ospedaliere di Cosenza e Reggio C. e nelle ASP di Crotone e di Reggio Calabria.

Un piccolissimo numero di pazienti affерisce, già da diverso tempo, ai Servizi Trasfusionali di Paola e Rossano dell'ASP di Cosenza.

Centro	Azienda	Numero pazienti
Centro di Microcitemia (Oncoematologia Pediatrica)	A.O.U. "Dulbecco" Catanzaro	154
Centro di Microcitemia	A.O. Reggio Calabria	140
Centro di Microcitemia (Ematologia)	A.O. Cosenza	44
Centro di Microcitemia	A.S.P. Crotone	110
Centro di Microcitemia (Medicina P.O. Locri)	A.S.P. Reggio Calabria	22
Totale		470

Si tratta di strutture dedicate alla diagnosi e alla cura dei pazienti talassemici, con personale formato e dedicato, che assicurano un trattamento multidisciplinare e sono individuate quali centri prescrittori deputati alla prescrizione terapeutica.

Da un censimento effettuato nei suddetti Centri, è stato possibile definire il numero di pazienti che vi afferiscono, distinti per singola tipologia di patologia (anno 2022):

Tabella 1: numero pazienti distinti per tipo di patologia – anno 2022

Centro	Talassemia trasfusione dipendente (TDT)	Talassemia non trasfusione dipendente (NTDT)	Drepanocitosi e Microdrepanocitosi i trasfusione dipendente	Drepanocitosi e Microdrepanocitosi non trasfusione dipendente	Totale Pazienti	Pazienti pediatrici
Centro Microcitemia - Reggio Calabria	82	30	21	7	140	28
Centro Microcitemia - Crotone	79	0	31	0	110	11
Centro di Microcitemia - Locri	19	0	3	0	22	0
Centro di Microcitemia - Catanzaro	101	26	8	19	154	18
Centro Microcitemia - Cosenza	44	0	0	0	44	8
Totale Pazienti	325	56	63	26	470	65

OBIETTIVI DELLA RETE

- individuare percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali uniformi e coerenti secondo criteri di appropriatezza, efficacia ed efficienza;
- assicurare standard di trattamento elevati, attraverso un aumento e una condivisione di conoscenze e competenze per prevenzione, diagnosi, cura, follow up e gestione dei pazienti;
- accompagnare il paziente nella diagnosi e nelle terapie attraverso una modalità di cura multidisciplinare;
- garantire la continuità assistenziale e un'adeguata transizione dall'età pediatrica a quella adulta;
- superare le disomogeneità territoriali dei servizi sanitari e delle prestazioni erogate;
- monitorare il percorso assistenziale attraverso specifici indicatori;
- favorire la ricerca e favorire l'accesso alle terapie innovative;
- migliorare la formazione;
- migliorare le attività di informazione e prevenzione.

LA RETE REGIONALE DELLE TALASSEMIE

L'individuazione del modello di Rete Regionale si fonda sulla valorizzazione delle strutture già esistenti, che dovranno operare in sinergia in un modello di rete strutturata in diversi livelli assistenziali, in rapporto alla specificità e alla globalità assistenziale.

Il modello organizzativo di rete clinica assistenziale adottato sarà il modello Hub and Spoke.

L'organizzazione della rete comprende al suo interno diversi settings assistenziali, diverse competenze specialistiche, in modo da essere capace di affrontare le problematiche connesse con la patologia nelle varie fasi della vita e nei vari contesti in cui la persona viene ad interagire.

CENTRO HUB

Il centro Hub si configura come “Centro di Riferimento Regionale”, così come previsto nell'organizzazione della Rete delle malattie rare, ed è identificato presso il “Centro regionale per le Talassemie, emoglobinopatie e diagnosi prenatale” dell'A.O.U. “Dulbecco” di Catanzaro. Il Centro Hub possiede caratteristiche strutturali e di funzionamento tali da assolvere, oltre alle attività assistenziali di base proprie dei Centri Spoke, anche ad attività connesse alla prevenzione e diagnosi prenatale, attività di ricerca clinica e formazione degli operatori ed all'implementazione dei percorsi diagnostico-terapeutici.

Il Centro HUB garantisce inoltre l'esecuzione di esami diagnostici di I e di II livello e la consulenza genetica del paziente con emoglobinopatie. In particolare, il Centro Hub effettua la diagnosi prenatale, utilizzando le seguenti tecniche:

- Ricerca della mutazione paterna e materna tramite Kit commerciale Nuclear Laser Medicine β Globin test.
- Sequenziamento diretto nel gene beta globinico delle regioni fiancheggianti le mutazioni parentali.
- Ricerca delle varianti emoglobiniche tramite PCR specifiche.

Tali indagini verranno eseguite in un pacchetto di Day Service per la diagnosi prenatale di talassemia che contenga anche la prestazione di prelievo per villi coriali.

Viene identificato presso la stessa A.O.U. di Catanzaro il Centro di Risonanza Magnetica dedicato, di supporto alla rete regionale, per assicurare il monitoraggio periodico, mediante *imaging*, delle complicanze d'organo (cardiache ed epatiche).

Il Centro HUB ha anche il compito di identificare dei centri extraregionali idonei per le procedure specialistiche non eseguibili a livello regionale.

CENTRI SPOKE

I centri spoke assicurano l'esecuzione delle indagini di I livello e la consulenza per la ricerca del portatore sano di emoglobinopatie, svolgono attività assistenziale di supporto e di monitoraggio per la terapia trasfusionale e ferro-chelante, ed altri trattamenti specifici in stretta collaborazione con il Centro Hub. Si occupano della gestione delle complicanze secondarie nei pazienti emoglobinopatici. A tal fine, all'interno dei Centri Spoke, operano apposite “equipes” multidisciplinari per il trattamento delle complicanze d'organo. I Centri Spoke, inoltre, sono deputati alla prescrizione, somministrazione e monitoraggio degli effetti collaterali relative al trattamento con Luspatercept, Crizanlizumab ed altre terapie innovative. Sono abilitati inoltre alla prescrizione dei piani terapeutici.

In stretta collaborazione con il Centro Hub istituiscono idonei percorsi formativi degli operatori ed attività di ricerca programmata.

I centri spoke si coordinano in stretta collaborazione con il centro Hub per le specifiche esigenze organizzative e cliniche nella presa in carico e nella gestione diagnostico-terapeutica del paziente affetto da talassemia ed emoglobinopatia.

I centri spoke si distinguono in relazione alla complessità assistenziale e ai volumi di attività.

Le indagini diagnostiche sono eseguite in regime ambulatoriale e/o in Day Hospital in base a modalità operative definite presso i Centri.

RETE REGIONALE PER LE TALASSEMIE E LE EMOGLOBINOPATIE	
Centro HUB	Centro di Riferimento Regionale A.O. U. "Dulbecco" Catanzaro
Centri Spoke	U.O.S.D. Centro di Microcitemia - A.O. Reggio Calabria
	U.O.S.D. Centro di Microcitemia - ASP Crotone
	U.O.S. Centro di Microcitemia (Ematologia) - A.O. Cosenza
	U.O.S. Centro di Microcitemia (Medicina P.O. Locri) - ASP Reggio Calabria

LE ASSOCIAZIONI DEGLI UTENTI

Come spesso avviene per le malattie rare, le associazioni di utenti giocano un ruolo rilevante nella partecipazione alla gestione della malattia.

La cooperazione con le associazioni rientra tra i compiti dei medici che ai vari livelli si occupano di anemie ereditarie.

Nelle Regione Calabria, le Associazioni presenti sono le seguenti:

- Associazione UNITALCA (Catanzaro)
- Associazione Talassemici Cosenza (Cosenza)
- Associazione Talassemici Crotonese (Crotone)
- Associazione Talassemici Locri (Locri)
- Associazione Regina Microcitemici (Reggio Calabria)

Esse partecipano attivamente ai lavori della rete regionale per le talassemie.

REGISTRO REGIONALE DELLE TALASSEMIE

Si prevede l'istituzione del Registro regionale della talassemia e delle altre emoglobinopatie, che dovrà coordinarsi con il Registro nazionale istituito presso il Centro Nazionale Sangue con il DPCM del 3 marzo 2017, nonché con gli analoghi registri regionali per le patologie rare.

L'istituzione di un Registro regionale permetterà il censimento dei pazienti, il cui numero è ad oggi calcolato sulla base della stima di prevalenza.

INFORMATIZZAZIONE DELLA RETE

Si prevede che i Centri della Rete Regionale delle talassemie ed emoglobinopatie possano dotarsi di un database/software per la raccolta e la condivisione dei dati clinici relativi ai pazienti, anche attraverso l'utilizzo di un Cloud. Tali dati potranno essere utilizzati anche a scopi scientifici.

IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)

SCOPO

Il Percorso Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale (PDTA) per le talassemie e le altre emoglobinopatie, rappresenta uno strumento di gestione clinica che definisce il processo assistenziale dei soggetti affetti da queste patologie, sulla base di evidenze scientifiche e linee-guida adattate al contesto regionale, tenuto conto delle aspettative e dei bisogni dei pazienti e nel rispetto della normativa vigente.

Il PDTA mira a garantire un livello minimo ed uniforme di qualità dell'assistenza su tutto il territorio regionale mediante l'individuazione di ruoli e responsabilità cliniche ed organizzative dei diversi professionisti coinvolti nella gestione dei pazienti affetti da queste patologie, al fine della standardizzazione della diagnosi, della cura e del follow-up.

Le patologie oggetto del PDTA sono principalmente le talassemie e le emoglobinopatie ereditarie (anemia falciforme, talassodrepanocitosi, ecc.).

Il percorso ideato per i pazienti emoglobinopatici si applica sia ai pazienti in età pediatrica che adulta.

DESTINATARI DEL PDTA

- *Medici del Territorio (MMG, PLS, Ginecologi);*
- *Centri di cura della Talassemia e delle emoglobinopatie;*
- *Specialisti funzionalmente collegati ai Centri.*

1. I Medici del Territorio

I Medici del Territorio individuano i soggetti in cui è indicato un approfondimento diagnostico per la talassemia e attivano il relativo percorso come di seguito riportato.

- Indicazioni all'approfondimento diagnostico: familiari di portatori noti o di malati affetti da sindromi talassemiche; soggetti in età pediatrica e/o adulta affetti da anemia micro/normocitica da causa non nota; coppie in età fertile in cui almeno un componente presenti anemia microcitica da causa non nota o sia portatore accertato di sindromi talassemiche; coppie a rischio

(microcitosi, familiarità per talassemia, familiarità per emoglobinopatie, etc.) con gravidanza già in corso.

Le origini geografiche/etniche dei soggetti possono essere l'indicatore di ulteriore approfondimento diagnostico.

In caso di soggetti con anemia da causa non nota, e quando i tempi lo permettono, i Medici del Territorio escludono preliminarmente dal percorso i soggetti affetti da comuni anemie acquisite da causa nota, come ad esempio quelli con anemia microcitica da carenza di ferro che recede completamente dopo adeguato trattamento della causa determinante e somministrazione di farmaci a base di ferro, e che contemporaneamente non rientrano nelle altre categorie meritevoli di approfondimento diagnostico.

Inoltre in caso di sospetto di portatore classico di talassemia in età pediatrica l'approfondimento diagnostico viene effettuato non prima della pubertà, in assenza di motivazioni che indichino un'anticipazione di tali indagini, come ad esempio in caso di necessità di diagnosi differenziale non legata alla semplice ferro carenza.

In caso di accertamento di stato di portatore di talassemia o emoglobinopatia, i Medici su indicati possono richiedere le indagini diagnostiche di primo livello presso un centro idoneo con le richieste indicate in Tabella 2 o in alternativa richiedere visita presso un centro di riferimento per talassemia riportando nel quesito diagnostico "sospetto stato di portatore di talassemia o emoglobinopatia".

Tabella 2: schema richiesta esami per l'accertamento di stato di portatore di talassemie o emoglobinopatie.

Prestazione/esame	Codice esame	Quantità
Emoglobina fetale (dosaggio)	90.66.4.L	1
Emoglobina A2	90.66.3.L	1
Emocromo	90.62.2.L	1
Emoglobine anomale (HbS, HbD, HbH, ecc.)	90.66.5.L	1
Prelievo di sangue venoso	91.49.2.L	1
Visita ematologica	90.7.V26	1

In caso di coppie a rischio con gravidanza già in corso i Medici richiedono visita presso un centro di riferimento per la talassemia, indicando la condizione nel quesito diagnostico unitamente all'eventuale indicazione alla diagnosi prenatale. In caso di sospetto di malattia talassemica i Medici richiedono visita presso un centro di riferimento per la talassemia indicando nel quesito diagnostico "sospetta malattia/sindrome talassemica", dopo aver vagliato ed escluse altre cause di anemia.

2. I Centri di cura della Talassemia e delle emoglobinopatie

Per tali centri si intendono i Centri afferenti alla rete regionale delle talassemie ed emoglobinopatie. Il personale dedicato alla cura dei soggetti affetti da talassemia ed emoglobinopatie, prevede dei “Case manager”, specificatamente formati, attualmente rappresentati da Medici Ematologi o Medici Internisti o Pediatri o Medici Trasfuzionisti o con altre specializzazioni (a seconda del Centro); da personale Infermieristico e in alcuni anche da Biologi, Tecnici di laboratorio ed Amministrativi dedicati.

Le indagini diagnostiche indicate in codesto PDTA sono eseguite in regime ambulatoriale e/o di day hospital in base a modalità operative codificate presso i Centri.

Presso i Centri Spoke è possibile eseguire le indagini di I livello, volte anche ad individuare il soggetto affetto da malattia talassemica (HPLC); presso il Centro HUB è possibile eseguire anche le indagini di II livello.

L'esito delle indagini di primo livello, volte ad individuare lo stato di portatore di talassemia e/o di emoglobinopatia, deve riportare una delle seguenti diciture:

- Le indagini consentono di escludere forme classiche di beta-talassemia/emoglobinopatie;
- Le indagini eseguite hanno rivelato lo stato di portatore _____ (*riportando nello spazio o “sano tipico di beta talassemia” o “di emoglobina S” o “di”*)
- In entrambi i casi la seguente dicitura: non è necessario / è necessario (eliminare voce non adatta) procedere con ulteriori indagini (in caso di necessità indicare quali).

L'esito delle indagini di I livello, volte ad individuare il soggetto affetto da talassemia e/o emoglobinopatie, se indicative, devono proseguire con il secondo livello (Tabella 3) ed in particolare con le indagini molecolari; se non indicative saranno necessarie ulteriori indagini non previste dal presente PDTA.

Tabella 3: codici richiesta esami II livello.

Prestazione/esame	Codice esame	Quantità
Prelievo di sangue venoso	91.49.2.L	1
Estrazione di DNA o di RNA (nucleare o mitocondriale)	91.36.5.L	1
Analisi di mutazione del DNA (con PCR)	91.29.3.L	3
Analisi di mutazione del DNA - Beta	91.30.1.L2	3
Consulto complessivo	89.07.V	1

Prestazione/esame	Codice esame	Quantità
Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento	91.30.3.L	6
Consulto complessivo	89.07.V	1

Le indagini molecolari devono essere sempre effettuate in caso di:

- adulto con tratto talassemico diagnosticato in precedenza, in cui il fenotipo ematologico si aggrava nel tempo;
- coppie in età fertile in cui uno è portatore e l'altro con valori ematologici ai limiti della norma per età e sesso con stato del ferro normale;
- coppie a rischio (2 portatori).

In questi casi si potrà usufruire ai fini diagnostici del codice di esenzione R99. Inoltre le indagini molecolari devono essere eseguite in:

- soggetti affetti da sindrome talassemica o emoglobinopatia diagnosticata con indagini biochimiche.

Infine le indagini molecolari sono consigliabili in:

- soggetti in età fertile con valori ematologici ai limiti della normalità per età e sesso in cui sia stata esclusa altra causa (persistenza di dubbi diagnostici).

In base agli esiti del processo diagnostico i soggetti valutati sono avviati a differenti percorsi: il soggetto portatore sano di talassemia o altre emoglobinopatie riporta l'informazione ai Medici del Territorio; il soggetto con indagini indicative di talassemia major o intermedia o malattia drepanocitica, etc. viene inviato al Centro di Cura più vicino per la presa in carico. Nel dettaglio:

Il Medico del territorio:

- (a) nel caso di un assistito portatore sano di talassemia o altre emoglobinopatie registra tale condizione nella sua documentazione, chiarendo la necessità di un eventuale approfondimento genetico in fase pre-concezionale secondo le indicazioni su riportate. Nel portatore sano occorre tener presente che l'eventuale terapia con ferro per os dovrà essere effettuata solo in caso di documentata carenza di ferro attraverso il controllo di sideremia, ferritina e transferrina. Inoltre ogni soggetto individuato in precedenza come portatore di talassemia che dovesse presentare un aggravamento nel tempo del fenotipo ematologico non legato a sopraggiunta carenza di ferro, deve essere re-inviato al centro per le ri-valutazioni del caso.
- (b) nel caso di un assistito con talassemia major o intermedia o sindromi drepanocitiche il Medico del Territorio ha i seguenti compiti:
 - collegamento con il Centro di riferimento per un continuo aggiornamento sull'evoluzione della patologia;
 - promozione e valutazione dell'inserimento psico-sociale e supporto al paziente e alla famiglia;
 - attuazione di tutti i programmi di controllo e di profilassi indicati per la popolazione generale, comprese le vaccinazioni antinfluenzali annuali e le vaccinazioni previste per i pazienti splenectomizzati;
 - gestione degli episodi infettivi acuti intercorrenti;
 - sorveglianza di sintomi relativi alle complicanze più frequenti della talassemia, quali il diabete mellito, la cardiopatia;
 - partecipa alla prescrizione dei farmaci in fascia A, in caso di necessità per il paziente, in maniera alternativa/integrativa rispetto al personale del centro.

Centri di cura: una volta stabilita la diagnosi di talassemia major o intermedia, anemia falciforme, microdrepanocitosi, etc., il “Case manager” del Centro comunica la diagnosi al soggetto affetto e/o ai suoi “caregiver”, in maniera chiara, superando qualsiasi eventuale limite/barriera di comprensione (es. età, cultura, ecc.). Contestualmente il “Case manager” del Centro rilascia specifica certificazione di malattia rara, attraverso l’inserimento nel registro per malattie rare supportato dal Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Calabria. I centri talassemia attivano ed erogano il percorso terapeutico assistenziale “convenzionale” consistente in monitoraggio (follow-up), terapia trasfusionale, terapia ferrochelante, terapia delle comorbidità/complicanze, supporto psicologico ecc., dei soggetti presi in carico valutano con essi e/o i caregiver la possibilità di trattamenti alternativi quali il Trapianto di Midollo Osseo o terapia genica. Il Centro Hub ed I Centri Spoke di II livello possono avviare terapia con farmaci innovativi (Luspatercept, etc.).

3. Gli specialisti funzionalmente collegati ai Centri

Cardiologo, epatologo/gastroenterologo, endocrinologo, reumatologo, oculista, chirurgo, ortopedico, ginecologo, radiologo, psicologo, etc., tutti questi specialisti, possibilmente sempre gli stessi, dedicano parte della loro attività all’assistenza di soggetti affetti da talassemia ed altre emoglobinopatie. In particolare in un centro con almeno 90 soggetti affetti da TDT e/o altre anemie ereditarie in regime trasfusionale cronico occorre almeno uno psicologo a tempo pieno dedicato all’assistenza dei soggetti affetti da talassemia. Con un numero minore di soggetti affetti da TDT va sempre considerata l’opportunità di uno psicologo dedicato anche se non a tempo pieno.

MONITORAGGIO DEL PDTA - INDICATORI

Il monitoraggio del PDTA rappresenta un processo indispensabile per verificarne l’attuazione e per mettere in atto miglioramenti e modifiche, al fine di allineare le pratiche e le procedure alle migliori evidenze, personalizzare gli interventi sanitari, rafforzare la collaborazione tra i Centri nel rispetto delle condizioni di sostenibilità delle cure.

Gli indicatori hanno lo scopo di verificare, attraverso il confronto periodico delle evidenze provenienti dai contesti locali con alcuni benchmark di confronto, se gli obiettivi di cambiamento ritenuti prioritari all’interno del PDTA sono stati perseguiti.

In questo contesto si è ritenuto di indicare alcuni indicatori di risultato clinico che potranno consentire l’avvio di un processo regionale di miglioramento continuo delle risposte ai cittadini talassemici, con importanti ricadute sul versante della qualità della vita degli stessi.

Indicatori

- $\frac{\text{n° soggetti affetti da TDT seguiti secondo PDTA}}{\text{n° totali soggetti affetti TDT}} \times 100$
- $\frac{\text{n° soggetti affetti da TDT con Hb pre} \geq 9,5 \text{ g/dl}}{\text{n° totali soggetti affetti TDT in PDTA}} \times 100$

- n° soggetti affetti da TDT con sovraccarico marziale moderato-lieve x 100
n° totali soggetti affetti TDT in PDTA (per coorti di nascita)
- n° soggetti affetti da TDT con comorbidità/complicanze
n° totali soggetti affetti TDT in PDTA (per coorti di nascita)

Si prospetta un periodo di riferimento di 3 anni per il consolidamento del set di indicatori, necessario per implementare il PDTA e raggiungere gli outcome clinici.

Nelle more dell'implementazione di un sistema informatico che consenta il rilevamento di flussi specifici, gli indicatori verranno valutati attraverso i report annuali trasmessi da ciascun Centro.

RIFERIMENTI NORMATIVI

- Decreto Ministero della Sanità 18 maggio 2001, n. 279 “*Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124.*”
- Legge 21 ottobre 2005 n. 219 “*Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati*”
- Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo 09.03.2011
- Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 140/CSR del 16 ottobre 2014 “*Piano Nazionale per le Malattie Rare*”
- Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 “*Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera*”
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 “*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*”
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017 “*Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie*”
- Legge n. 205/2017 Art. 1 commi 437 e 438:437
- Legge 10 novembre 2021 n. 175 “*Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani.*”

ALLEGATO 1

TERAPIA	DOSAGGIO DA UTILIZZARE	CRITERI PER INIZIARE LA TERAPIA	CRITERI PER TERMINARE LA TERAPIA
Programma trasfusionale Trasfusione globuli rossi concentrati leucodepleti (GRD)	Il regime trasfusionale è personalizzato in base alle caratteristiche della malattia e del paziente. Di solito la frequenza delle trasfusioni è ogni 2-5 settimane, allo scopo di mantenere livelli di emoglobina pre-trasfusionale di 9-10,5 g/dl. Il volume di sangue da trasfondere deve essere calcolato in base al valore di emoglobina desiderata e alle eventuali complicanze presenti (cardiopatia, emopoiesi extramidollare, etc..), oltre che alle caratteristiche del paziente e le necessità psicosociali e lavorative. La quantità di GRC totali somministrati è variabile a seconda del concentrato eritrocitario a disposizione (Ht %) e dell'età del paziente (in età pediatrica sarebbero auspicabili ematocriti più elevati).	Diagnosi certa di talassemia major (TM)•per la talassemia intermedia, in presenza dei seguenti criteri: -Hb <7 g/dl, stabilmente-anemia sintomatica-difficoltà nello svolgimento delle normali attività quotidiane, scarso accrescimento staturo-ponderale-deformità scheletriche, comparsa delle stigmate facciali caratteristiche della sindrome talassemica-comparsa di masse di eritropoiesi extramidollare-presenza di ulcere declivi agli arti inferiori, ipertensione polmonare e/o scompenso cardiaco-trasfusioni occasionali: infezioni intercorrenti, interventi chirurgici, gravidanza	Non sono prevedibili in generale interruzioni della terapia trasfusionale per i pazienti affetti da TM, ad eccezione dei pazienti sottoposti, con buon esito, a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. Nei pazienti affetti da TI il regime trasfusionale una volta instaurato va periodicamente rivalutato in funzione di eventuali trattamenti (oncocarbide e/o splenectomia), che potrebbero contribuire a ridurre il fabbisogno trasfusionale
TERAPIA FERROCHELANTE	-desferrioxamina (DFO) sc: 30-60 mg/Kg/die per 5-7 giorni/settimana (infusione sc continua per 8-12 h/die); DFO ev: 50-60mg/Kg/die continuata nelle 24 ore. Il trattamento viene riservato come terapia salvavita in casi di disfunzione cardiaca acuta. -deferiprone (DFP) per os: 75 mg/Kg/die in tre somministrazioni giornaliere(età>6anni). Oltre alla formulazione in compresse è disponibile anche in soluzione orale, utile in età pediatrica. -deferasirox (DFX) per os:10-30mg/Kg/die in unica somministrazione giornaliera (fino a 30 mg/Kg/die) Età>2anni	In generale dopo le prime 10-20 trasfusioni o quando i valori di ferritina sono≥1000µg/l. La scelta del farmaco chelante dipende dall'entità del sovraccarico marziale e dalle sue conseguenze cliniche, dall'età del soggetto, da eventuali controindicazioni per problemi preesistenti (effetti tossici attesi del farmaco). E' molto importante condividere il trattamento con il paziente o, in età pediatrica, con i genitori, in modo da ottenere la massima adesione alla terapia. In genere si utilizza una monoterapia, la terapia combinata è da riservarsi a casi selezionati (in particolare in caso di grave sovraccarico cardiaco con scompenso).	Al fine di garantire una buona chelazione e prevenire e/o trattare le tossicità d'organo che derivano dal sovraccarico marziale, non è prevista per alcun paziente una interruzione della terapia chelante in corso di regolare regime trasfusionale. Il trattamento può essere temporaneamente interrotto in corso di infezioni intercorrenti oppure, nel caso del deferiprone, in presenza di neutropenia severa o, per il deferasirox, in caso di epatotossicità o nefrotossicità. Il dosaggio del farmaco chelante verrà naturalmente adattato all'entità del sovraccarico, agli eventuali effetti collaterali e/o complicanze da danno d'organo. Scopo della terapia chelante è mantenere livelli di ferritina <1000 µg/l, LIC (liver iron concentration)<7 mg/g di peso secco e RMN T2*>20 msec (parametriquesti considerati ottimali per non incorrere nel rischio di tossicitàd'organo).

IDROSSIUREA/ IDROSSICARBAMIDE	Nella anemia a cellule falciformi si raccomanda una terapia continua alla dose di 15-30 mg/Kg/die per os in una o due somministrazioni giornaliere.	E' indicata per la prevenzione delle crisi dolorose vaso-occlusive ricorrenti inclusa la sindrome acuta toracica in pazienti adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 2 anni affetti da anemia falciforme sintomatica	Qualora i valori ematici cadano entro un range indicativo di tossicità, dev'essere temporaneamente sospeso fino a quando i valori ematologici non rientrino nella normalità. La ristabilizzazione dei valori ematici di solito avviene entro 2 settimane. Successivamente il trattamento può essere ripreso con una dose ridotta. La dose di Siklos può quindi essere nuovamente aumentata sotto stretta sorveglianza ematologica. Una dose che ha prodotto tossicità ematologica non può essere provata più di due volte.
LUSPATERCEPT	La dose iniziale raccomandata di è di 1,0 mg/kg somministrata una volta ogni 3 settimane. Nei pazienti che non ottengono una risposta, definita come riduzione del carico trasfusionale di RBC di almeno un terzo dopo ≥ 2 dosi consecutive (6 settimane), alla dose iniziale di 1,0 mg/kg, la dose deve essere aumentata a 1,25 mg/kg. La dose non deve essere aumentata oltre la dose massima di 1,25 mg/kg ogni 3 settimane.	Pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente, associata a beta-talassemia	Deve essere interrotto se i pazienti non ottengono una riduzione del carico trasfusionale dopo 9 settimane di trattamento (3 dosi) al massimo livello di dosaggio, qualora non vengano trovate spiegazioni alternative per la mancata risposta (per esempio, sanguinamento, intervento chirurgico, altre malattie concomitanti), o in qualsiasi momento se si verifica una tossicità inaccettabile.

ALLEGATO 2

	Indagine	Inizio	Frequenza indicativa
Monitoraggio emosiderosi	Ferritina sierica	Diagnosi	1-3 mesi
	Concentrazione di ferro epatica (LIC) o mediante T2* (RMN)	Non appena praticabile 7-10 anni	In relazione alla concentrazione di ferro 6-24 mesi
Monitoraggio cardiaco	Stima del sovraccarico marziale mediante T2* (RMN)	Non appena praticabile 7-10 anni	In relazione alla stima del sovraccarico di ferro 6-24 mesi
	Ecocardiogramma	Diagnosi	6-24 mesi
	ECG, ECG secondo Holter, eco-color doppler (valutazione segni indiretti di ipertensione polmonare), visita cardiologica	Su indicazione	Su indicazione
Monitoraggio epatico	Funzionalità epatica	Diagnosi	1-3 mesi
	Ecografia	Diagnosi	6-12 mesi
	alfafetoproteina, biopsia epatica, visita gastroenterologica	Su indicazione	Su indicazione
Monitoraggio infettivologico	Marcatori virali con particolare riguardo ai virus epatici e HIV	Diagnosi	12 mesi
Monitoraggio endocrinologico	Visita endocrinologica	Su indicazione	Su indicazione
Deficit Crescita Bassa statura	Parametri auxologici	Diagnosi	6-12 mesi
	età ossea (rx carpo), indagini e test endocrinologici (TSH, FT4, LH, FSH, testosterone/estradiolo, dosaggio IGF1, IGFBP-3, test di stimolazione con GH), omeostasi del calcio (calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina), ricerca di altre possibili cause di ritardo di crescita (es: celiachia) o di bassa statura (es. patologie ossee ed effetti tossici legati al trattamento chelante).	Su indicazione	Su indicazione
Ritardo puberale, ipogonadismo	Valutazione stadio puberale (Tanner)	8-10 anni	6-12 mesi
	valutazione asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (LH, FSH, testosterone /estradiolo, eventuale test di stimolo), eco pelvica per ovaie ed annessi nelle donne.	Su indicazione	Su indicazione
Alterata tolleranza glucidica e Diabete mellito	glicemia basale e 2 ore post-prandiale, OGTT	Su indicazione	Su indicazione
Ipotiroidismo	TSH, FT4, FT3	9 anni	12 mesi
Ipoparatiroidismo	PTH, calcio, fosforo e magnesio plasmatici, calcio e fosforo urinari,	16 anni	12 mesi
Iposurrenalismo	Cortisolo basale e dopo stimolo con ACTH	Se grave siderosi	12-24 mesi

Monitoraggio osteoporosi/osteopenia	Mineralometria ossea computerizzata (DEXA).	Adolescenza	12-24 mesi
	Dosaggio calcio e fosforo plasmatico e urinario, fosfatasi alcalina; dosaggio vitamina D; Se necessario, Rx rachide in 2 proiezioni e/o RM scheletrica.	Su indicazione	Su indicazione
Monitoraggio ipofertilità	Indagini per ipogonadismo ed altri approfondimenti diagnostici secondo le linee guida riportate in bibliografia.	Su indicazione	Su indicazione
Monitoraggio effetti collaterali dei chelanti	Indagini in relazione al chelante	Inizio terapia chelante	Come indicato in scheda tecnica
	Audiometria	Inizio terapia	12 mesi
	Controllo oculistico	Inizio terapia	12 mesi