

## TALASSEMIA E TIROIDE

Nel 1925 Thomas Cooley e Pearl Lee descrissero alcuni casi di bambini di origine italiana affetti da una grave forma di anemia associata a splenomegalia ed a particolari alterazioni ossee.

Si trattava della **Thalassemia**, dal greco "Thalassa" che significa mare, in quanto patologia frequente nelle zone mediterranee. Da ciò l'acronimo anche di "**anemia mediterranea**". In realtà il secondo termine è fuorviante in quanto le sindromi talassemiche sono diffuse in tutta l'area mediterranea, ma anche in Africa, in Medio Oriente, in India subcontinentale, nel Sud Est asiatico compresa la Cina, la Penisola malese e l'Indonesia. In Italia, nello specifico, le sindromi talassemiche sono diffuse nelle regioni meridionali, nelle isole e nel delta del Po. Tuttavia, a seguito delle migrazioni interne, numerosi casi vengono descritti anche nelle città industriali dell'Italia settentrionale.

Esistono diversi tipi di talassemia in base alla catena globinica la cui sintesi è ridotta: le forme più comuni sono la *alfa talassemia*, in cui è ridotta la sintesi della catena  $\alpha$ , la *beta talassemia*, in cui è ridotta la sintesi della catena  $\beta$ , la  *$\delta$ - $\beta$ -talassemia* e la *Hb Lepore* in cui è ridotta la sintesi delle catene  $\delta$  e  $\beta$ ; vi è inoltre un gruppo di disordini caratterizzati dalla persistenza di emoglobina fetale che vengono definiti con il termine di *persistenza ereditaria di emoglobina fetale*.

Le talassemie, da un punto di vista patogenetico si caratterizzano per la ridotta o assente sintesi di una catena globinica e dalla presenza di catene globiniche in eccesso libere. La ridotta sintesi di una delle catene globiniche determina la ridotta formazione di emoglobina, con conseguente marcata **anemia microcitica ipocromica** (per questo motivo le sindromi talassemiche vengono anche definite con il termine "**microcitemie**"). Le restanti catene globiniche, non potendosi appaiare normalmente a formare emoglobina nella sua configurazione tetrameric, tendono a precipitare nella cellula oppure tendono ad aggregarsi spontaneamente dando luogo a tetrametri anomali.

Il segno clinico più importante della talassemia è l'anemia, dovuta a prematura mortalità intramidollare degli eritroblasti (**eritropoiesi inefficace**), alla riduzione del volume eritrocitario (MCV) (**microcitosi**), alla ridotta concentrazione corpuscolare media di emoglobina (MCHC) (**ipocromia**), alla diminuita sopravvivenza eritrocitaria per esaltata emocateresi splenica secondaria al danno di membrana. **Nel paziente talassemico si viene a creare quindi, un accumulo marziale (di ferro ed emosiderina) dovuto al processo emolitico, all'aumentato assorbimento di ferro che si ha quando è stimolata l'eritropoiesi e all'apporto di ferro conseguente alla terapia trasfusionale, necessaria per far fronte all'anemia. Si ha come conseguenza una siderosi dei vari parenchimi, in particolare del miocardio, del fegato e delle ghiandole endocrine.**

Negli ultimi anni però, le più moderne terapie trasfusionali e la terapia ferrochelante ha determinato un aumento della sopravvivenza e il miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da talassemia major. Tuttavia è sempre l'emocromatosi secondaria che può causare le epatopatie, le cardiopatie e le endocrinopatie. La maggior parte delle alterazioni endocrine riscontrabili, possono essere ricondotte al sovraccarico marziale (di ferro). Molti degli studi sulle alterazioni endocrine in corso di  $\beta$ -talassemia evidenziano le correlazioni esistenti tra elevati livelli di ferritina, superiori a 1000-1500 ng/ml, e danno endocrino. Inoltre, recenti studi condotti con

l'impiego della risonanza magnetica sull'encefalo di pazienti talassemici hanno chiaramente evidenziato la presenza di alterazioni strutturali dell'ipofisi legate al deposito di ferro. Altri studi hanno dimostrato che un eccesso di ferro aumenta la formazione di radicali liberi e la perossidazione dei lipidi con conseguenti alterazioni di alcune strutture cellulari, come le membrane mitocondriali, lisosomiali e citoplasmatiche.

**La suscettibilità individuale al sovraccarico di ferro e la sensibilità delle cellule all'effetto di questo metallo possono almeno in parte spiegare la discrepanza esistente tra livelli di ferritina ed alterazione della funzione endocrina riscontrabile in molti pazienti.**

Oltre al sovraccarico marziale ed al conseguente danno tissutale altri fattori giocano un ruolo spesso non secondario nella genesi delle alterazioni endocrine nella talassemia.

L'anemia cronica con conseguente ipossia tissutale, riscontrabile purtroppo ancora oggi in alcuni Paesi ove le trasfusioni vengono praticate solo saltuariamente è di per sé in grado di indurre alterazioni endocrine spesso sovrapponibili a quelle riscontrabili nei soggetti politrasfusi. Anche l'epatopatia secondaria al sovraccarico di ferro o legata ad epatiti croniche da infezioni virali, spesso contratte con le trasfusioni, è in grado, soprattutto quando in fase avanzata, di modificare profondamente la funzione endocrina sia attraverso alterazioni del metabolismo epatico degli ormoni, sia modificando il controllo aminergico ipotalamico che presiede alla neuroregolazione della funzione ipofisaria, sia attraverso la ridotta secrezione di ormoni, come l'**IGF-I (insulin-like growth factor I)**, mediatore biologico di gran parte degli effetti somatotropinici, prodotto direttamente dal fegato. Bisogna inoltre ricordare che anche la carente sintesi proteica, spesso grave in corso di epatopatia e la conseguente malnutrizione sono in grado di incidere sulla sintesi ormonale. Inoltre, possibili alterazioni endocrine, soprattutto a livello pancreatico e paratiroideo, potrebbero essere mediate da disordini enzimatici indotti dal sovraccarico di ferro. **Tutte le ghiandole endocrine possono essere compromesse, portando a quadri clinici di ipotiroidismo, compromissione della crescita staturale, ipogonadismo, mancato sviluppo puberale, diabete, ipocorticosurrenalismo, ipoparatiroidismo e disturbi del metabolismo del calcio, osteopenia ed osteoporosi.**

## TALASSEMIA E TIROIDE

Per quanto riguarda la prevalenza del deficit della funzione tiroidea nei pazienti talassemici, in questi ultimi anni sono stati riportati dati discordanti. Infatti, in alcuni studi la funzione tiroidea è stata descritta come normale, mentre in altre esperienze quadri di ipotiroidismo primario franco o sub-clinico. Discordanti sono inoltre le opinioni riguardanti il possibile ruolo dell'emocromatosi come causa del *deficit tiroideo*.



Queste divergenze possono essere attribuite al ridotto numero di pazienti valutati in alcuni di questi studi, ai diversi protocolli di trattamento utilizzati e alle diverse caratteristiche genetiche e razziali dei pazienti, le quali possono giocare un ruolo nel determinare il quadro di compromissione tiroidea. Tuttavia, studi più recenti hanno dimostrato una condizione di eutiroidismo in circa l'80% dei pazienti, di **ipotiroidismo subclinico** (normali valori di fT3 e fT4 ma incremento del TSH) nel 4%, di ipotiroidismo franco nel 12%, e una iper-risposta del TSH dopo stimolo con TRH in un quarto dei

### **Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem**

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857

[www.vincenzopiazza.it](http://www.vincenzopiazza.it)

pazienti con normali valori ormonali basali.

Fattori responsabili dello sviluppo della disfunzione tiroidea possono essere l'ipossia cronica, il danno indotto dai radicali liberi attraverso la perossidazione lipidica con conseguente morte cellulare e il sovraccarico di ferro. Fattori autoimmuni non sembrano invece essere implicati nella patogenesi della disfunzione tiroidea, come dimostrato dalla bassa incidenza (4%) di valori positivi di auto-anticorpi tiroidei. In nessuno studio è stato mai evidenziato un quadro di ipotiroidismo centrale, a dimostrazione del fatto che le cellule tireotrope, a differenza delle altre cellule ipofisarie, sono insensibili al danno indotto dal ferro. E' importante ricordare che molti dei pazienti talassemici, a causa della cardiomiopatia, sono sottoposti a terapia con amiodarone. Questo farmaco può causare un quadro di ipotiroidismo o far precipitare una condizione di ipotiroidismo sub-clinico, o addirittura causare una crisi tireotossica quando è somministrato per diverso tempo.



Anche nelle forme eterozigoti, nel cosiddetto **TRAIT TALASSEMICO** vi è una modica anemia con Hb bassa compensata dall'elevato numero di *globuli rossi* di volume ridotto (microcitosi).

In questi casi spesso sideremia e la ferritina sono normali.

**Un errore molto comune è la somministrazione di ferro in tali forme di trait talassemico. Il ferro non va quasi mai somministrato in tali forme di anemia tranne che via sia dimostrato un RDW alto , maggiore di 14-16 , indice di elevata anisocitosi e carenza marziale.**

Anche nel trait talassemico può associarsi, anche se più raramente e nelle decadi più avanzate, un ipotiroidismo sub-clinico, di grado lieve, nel 1-3 % dei casi con meccanismo patogenetico non autoimmune (almeno per quanto riguarda gli AbTPO e AbTg che risultano essere normali) e probabilmente con lo stesso meccanismo di deposito parenchimale di ferro nella ghiandola tiroidea. Pertanto la ferritinemia è un ottimo marker prognostico di futura disfunzione endocrina e tiroidea in genere.

Altre ghiandole endocrine che possono essere coinvolte con lo stesso meccanismo patogenetico sono le paratiroidi e i surreni. Pertanto nelle talassemie, soprattutto le maggior, va esclusa anche la presenza di ipoparatiroidismo con dosaggio del PTH, Calcemia, Fosforemia, Vit D, Calciuria e fosfaturia delle 24 ore e di iposurrenalismo con dosaggio dell'ACTH, CLU, Kaliemia, solo se sintomi clinici sospetti di ipofunzione surrenalica.

In età più avanzata bisogna anche monitorare la densitometria ossea con la DEXA femorale e vertebrale.