

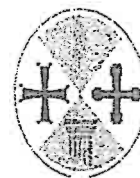


Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

GRANDE OSPEDALE
METROPOLITANO

"Bianchi Melacrino Morelli"

Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Il paziente con emoglobinopatia

Ed. 00 Rev.	00	
Data	16/03/2021	
Redazione	Responsabile U.O. Centro per le Microcitemie Dr. Giuseppe Messina-----	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	

Indice

1. **Scopo**
2. **Campo di Applicazione**
3. **Descrizione delle Attività**
4. **Bibliografia essenziale**
5. **Allegati**

1. Scopo

Il PDTA del paziente con Talassemia e altre emoglobinopatie ha lo scopo di individuare ruoli e responsabilità cliniche ed organizzative dei diversi Professionisti coinvolti nella gestione dei pazienti affetti da questa patologia, al fine della standardizzazione della diagnosi, della cura e del follow-up sulla base di evidenze scientifiche e linee-guida, tenuto conto delle aspettative e dei bisogni dei pazienti e nel rispetto della normativa vigente.

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

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

Il PDTA prevede di affrontare brevemente ed in successione i seguenti aspetti:

- a) Definizione
- b) Epidemiologia
- c) Fisiopatologia
- d) Manifestazioni cliniche
- e) Manifestazioni ematologiche
- f) Comorbidità/Complicanze
- g) Diagnosi
- h) Monitoraggio/follow up
- i) Ruolo dell'Ambulatorio di Talassemia ed Emoglobinopatie
- l) Terapia trasfusionale
- m) Terapia ferrochelante
- n) Terapia comorbidità e complicanze

2. Campo di Applicazione

Tutte le UU.OO Aziendali assistenziali/UOC Medicina Trasfusionale e soprattutto DH Microcitemia.

3. Descrizione dell'Attività

- a) Definizione

La Talassemia è un disordine ereditario caratterizzato da ridotta o assente sintesi di una o più catene globiniche dell'emoglobina (Hb). Sulla base della catena ridotta o mancante si distinguono alfa, beta, gamma, delta, delta-beta o epsilon gamma delta beta talassemie.

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, $\alpha\beta_2$).

Attualmente in relazione alla gravità clinica e alle necessità trasfusionali le sindromi talasemiche possono fenotipicamente essere classificate in due gruppi: talassemia trasfusione dipendente (TDT) e talassemia non trasfusione dipendente (NTDT).

b) Epidemiologia

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 (oltre 6300 soggetti affetti) 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).

I flussi migratori ed il realizzarsi di una società progressivamente multietnica stanno cambiando l'epidemiologia delle sindromi talasemiche in Italia.

Nella nostra regione i dati disponibili (Censimento centri talassemia chiuso il 15 marzo 2018) indicano la presenza di 344 soggetti affetti da TDT e oltre 200 soggetti affetti da talassemia intermedia, di cui 70 trasfusione dipendenti. Infine, nella nostra regione i portatori sani di talassemia sono circa il 6% della popolazione totale.

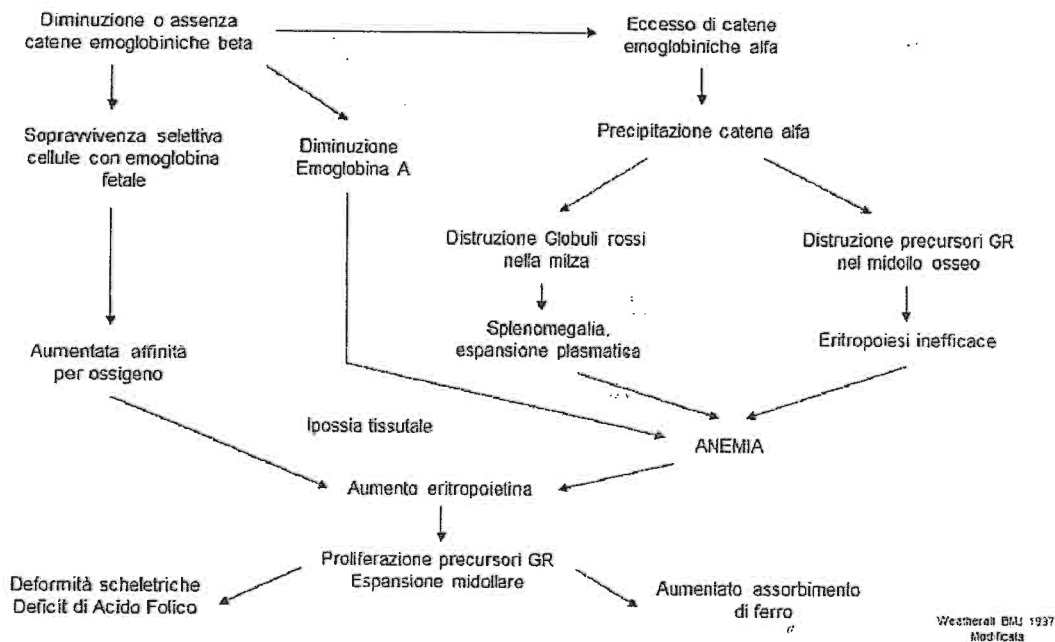
c) Fisiopatologia

Il difetto alla base della β -talassemia è la ridotta o assente sintesi di catene globiniche beta con eccesso relativo di catene alfa.

La diminuita sintesi di una delle catene globiniche determina la ridotta formazione di emoglobina, con conseguente anemia microcitica ipocromica. Per questo motivo le sindromi talasemiche vengono anche definite con il termine "microcitemie".

Di seguito si riporta una descrizione schematica della fisiopatologia di tale patologia: Figura 1.

Fisiopatologia della Beta Talassemia



d) Manifestazioni cliniche

L'espressione fenotipica delle sindromi talassemiche, in particolare delle forme beta, è estremamente eterogenea, variando da quadri asintomatici del portatore sano a quadri di gravità intermedia (talassemia intermedia) sino alle forme più gravi rappresentate dalla talassemia major (TM).

La TM si manifesta di solito tra i sei e i ventiquattro mesi d'età, con grave anemia ipocromica microcitica, pallore, ittero, epatosplenomegalia e deficit di crescita.

I soggetti che ne sono affetti necessitano per la "sopravvivenza" di trasfusioni periodiche.

La talassemia intermedia si manifesta di solito più tardivamente con caratteristiche cliniche più moderate. Le forme più gravi di questo tipo si presentano tra i 2 ed i 6 anni e, sebbene i soggetti affetti possano sopravvivere senza trasfusioni periodiche, nel corso del tempo possono divenire trasfusione dipendenti.

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.

Mentre i soggetti con TM sviluppano emosiderosi secondaria alle trasfusioni croniche, i soggetti con talassemia intermedia sono anch'essi a rischio di emosiderosi per lo più da aumentato assorbimento intestinale di ferro.

e) 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%.

Storia naturale della malattia

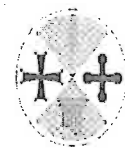
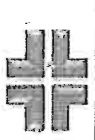
Negli ultimi decenni, grazie al miglioramento dei regimi trasfusionali e soprattutto al trattamento ferrochelante, l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti talassemici è progressivamente migliorata, per cui il quadro clinico del passato non corrisponde all'attuale. A questo va aggiunta la possibilità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

f) 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.

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

La cardiopatia rappresenta ancora oggi la più frequente causa di morte dei pazienti talassemici. Ha una eziologia multifattoriale essendo conseguente all'anemia, all'accumulo di ferro e in taluni casi anche ad altri eventi quali pericarditi e miocarditi.



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.

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.

Altre comorbidità/complicanze frequenti sono rappresentate dalla osteoporosi e dalla ipofertilità.

g) 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.

Diagnosi prenatale

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

h) Monitoraggio (follow-up)

L'allegato 2 riporta sinteticamente e schematicamente le principali indagini/visite relative alle comorbidità/complicanze.

i) Ruolo dell'Ambulatorio di Talassemia ed Emoglobinopatie

Ai pazienti affetti da Talassemia la diagnosi viene posta in epoca neonatale.

Una volta stabilita la diagnosi di talassemia major o intermedia, il Responsabile del DH comunica la diagnosi al paziente e ai suoi familiari, anche perché trattandosi per lo più di pazienti pediatrici e, poiché il decorso della patologia impatta cronicamente per tutta la vita, con frequentazione continua dell'ambiente ospedaliero si prevede l'instaurarsi di un rapporto ottimale e fiduciario.

All'esordio di malattia, specie se trattasi di TM, si cerca di procrastinare l'apporto trasfusionale finché gli esami emato-clinici non lo richiedano. Nel momento in cui è necessario l'intervento terapeutico, è obbligo presentare al paziente ma soprattutto ai familiari, in caso di minorenni, i consensi informati per presa visione e accettazione della terapia. Sicuramente, è fondamentale prestare la massima attenzione alle dinamiche familiari.

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 utilizzare per la ferrochelazione. Il monitoraggio è relativo ai soggetti con TDT, la frequenza indicata per le indagini andrà adattata caso per caso e potrà quindi variare oltre i limiti indicati.

l) Terapia trasfusionale

La terapia trasfusionale viene eseguita in regime di DH (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 una adeguata soppressione dell'eritropoiesi inefficace.

m) 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 scopi:

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.

n) 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).

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.

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.

4. Bibliografia essenziale

- Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT) 3rd edition Ed: Thalassaemia International Federation TIF Publication no. 20 – Nycosia (CY) – 2014
- Farmakis D, Angastiniotis M, Eléftheriou A. A Short Guide for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) Ed: Thalassaemia International Federation TIF Publication no. 23 – Nycosia (CY) – 2017
- J. Traeger-Synodinos, J.M. Old, M. Petrov, R. Galanello Best practice guidelines for carrier identification and prenatal diagnosis of haemoglobinopathies, E M Q N 2002
- Musallam KM1, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Porter JB. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. Acta Haematol. 2013; 130:64-73.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC - Eur J Heart Fail - 2016 Aug - 18(8): 891-975
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Eur Heart J - 2016 Jan 1 - 37(1): 67-119.
- Angelucci E1, Matthes-Martin S, Baronciani D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. Haematologica. 2014 May; 99:811-20.
- Raccomandazioni per la diagnostica di primo livello delle Emoglobinopatie - Nr. 1 – Anno 2012 – Collana Scientifica – SITE
- Bonomo P, Carta MP, Forni GL, Prati D, Rigano P, Vassanelli A. - (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, SIMTI, in collaborazione con Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie, SITE) - Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie - Ed: SIMTI Servizi Srl - Milano -2014
- Borgna Pignatti C. The life of patients with Thalassemia Major. Haematologica 2010; 95 :345-8.
•Anie KA, Massaglia P. Psychological therapies for thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 6;(3):CD002890.



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Hematologica* 2004; 89: 1187-1193.
- Conte R, Ruggieri L, Gambino A, Bartoloni F, Baiardi P, Bonifazi D, Bonifazi F, Felisi M, Giannuzzi V, Padula R, Pepe A, Putti MC, Del Vecchio GC, Maggio A, Filosa A, Iacono A, Mangiarini L, Ceci A. The Italian multiregional thalassemia registry: Centers characteristics, services, and patients' population *Hematology*. 2016; 21:415-24.
- Bonifazi F, Conte R, Baiardi P, Bonifazi D, Felisi M, Giordano P, Giannuzzi V, Iacono A, Padula R, Pepe A, Putti MC, Ruggieri L, Del Vecchio GC, Filosa A, Maggio A, Ceci A; HTA-THAL Multiregional Registry. Pattern of complications and burden of disease in patients affected by beta thalassemia major. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33: 1525-1533.
- Taher A.T. and Saliba A.N. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):265-271.

5. Allegati

Allegato 1: terapie farmacologiche per ferrochelazione.

Allegato 2: tabella riassuntiva delle principali visite per follow up.

Allegato1

TERAPIA	DOSAGGIO DA UTILIZZARE	CRITERI PER INIZIARE TERAPIA	CRITERI PER TERMINARE LA TERAPIA
<p>Programma trasfusionale</p> <p>Trasfusione globuli rossi concentrati (GRC) leucodepleti</p>	<p>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 (cardiopatía, 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).</p>	<p>Diagnosi certa di talassemia major (TM)•per la talassemia intermedia, in presenza dei seguenti criteri:</p> <p>-Hb <7 g/dl, stabilmente-anemia sintomatica-difficoltà nello svolgimento delle normali attività quotidiane, scarso accrescimento staturponderale-deformità scheletriche, comparsa delle stigate 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</p>	<p>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</p>
<p>TERAPIA FERROCHEL ANTE</p>	<p>-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</p>	<p>In generale dopo le prime 10-20 trasfusioni o quando i valori di ferritina sono $\geq 1000 \mu\text{g/l}$. La scelta del farmaco chelante dipende dall'entità del sovraccarico marziale e</p>	<p>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</p>



	<p>disfunzione cardiaca acuta.</p> <p>-deferiprone (DFP) per os: 75 mg/Kg/die in tre somministrazioni giornaliere (età > 6 anni). Oltre alla formulazione in compresse è disponibile anche in soluzione orale, utile in età pediatrica.</p> <p>-deferasirox (DFX) per os: 10-30 mg/Kg/die in unica somministrazione giornaliera (fino a 30 mg/Kg/die) Età > 2 anni</p>	<p>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).</p>	<p>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 (parametri questi considerati ottimali per non incorrere nel rischio di tossicità d'organo).</p>
--	--	---	--

Allegato 2

	Indagine	Inizio	Frequenza indicativa
Monitoraggio emosiderosi	Ferritina sierica	Diagnosi	1-3 mesi
	Concentrazione di ferro epatica (LIC) o mediante T2* (RMN) (Studio Miot)	Non appena praticabile 7-10 anni	In relazione alla concentrazione di ferro 6-24 mesi
Monitoraggio cardiaco	Stima del sovraccarico marziale mediante T2* (RMN) (Studio Miot)	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
	alfetoproteina, 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,	Su indicazione	Su indicazione

	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).		
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