

## Talassemie-Emoglobinopatie (Approccio alla diagnostica di laboratorio)

**Le talassemie-emoglobinopatie costituiscono i disordini genetici più frequenti in tutto il mondo con una modalità di eredità autosomica recessiva. Secondo dati recenti colpiscono più di 800 milioni di persone e si stima che 300 milioni siano portatori dell'allele falciforme (HbS). Le loro alterazioni causano un difetto nella sintesi delle catene globiniche dell'emoglobina (talassemie) o la produzione di un'emoglobina anomala (emoglobinopatie) da cui possono derivare diverse espressioni cliniche, essendo la condizione di «portatore silenzioso» certamente la più insidiosa.**

Nel soggetto sano l'emoglobina circolante non rappresenta una frazione unitaria ma si possono trovare tre diverse frazioni di emoglobina che differiscono non solo nelle concentrazioni ma anche nel tipo di catena globinica (tabella 1).

**Tabella 1:** distribuzione dei tipi di emoglobina normale

HbA	$\alpha\alpha/\beta\beta$	96.5-98%
HbA2	$\alpha\alpha/\delta\delta$	2.0-3.2%
HbF	$\alpha\alpha/\gamma\gamma$	<1%

**La diagnosi di laboratorio delle emoglobinopatie talassemiche avviene a due livelli diversi:**

- 1. Il primo livello** è definito anche come «**screening dell'emoglobina**»
- 2. Il secondo livello** è denominato anche «**test molecolare**» ( **includendo consulenza genetica**)

### Screening dell'emoglobina

- Nel laboratorio di ematologia MEDISYN questa indagine di laboratorio viene eseguita mediante un analizzatore automatico del tipo HPLC (cromatografia liquida ad alta pressione).
- Con l'ausilio di un sistema a «finestre» basato su specifici tempi di ritenzione, a parte rari casi, le principali frazioni emoglobiniche presenti in un determinato campione vengono identificate e quantificate correttamente.
- Nel 90% circa dei casi è infatti possibile arrivare ad una conclusione diagnostica accurata, nel 100% se in presenza di portatori di beta-talassemia «classica» e/o di HbS (con l'integrazione del test di falcizzazione).

Queste ultime due condizioni rappresentano le principali

alterazioni del gene beta-globina sia per l'impatto sulla salute individuale che per la valutazione del rischio della coppia riguardo a sindromi talassemiche/falcemiche nella fase preconcezionale.

- In altri casi, come nelle principali condizioni di alfa-talassemia (malattia HbH, idrope fetale), il sospetto diagnostico *deve sempre* essere confermato da analisi molecolari come indicato nelle linee guida sul tema.
- I risultati di questa analisi di laboratorio sono sempre associati a un rapporto finale stilato da un ematologo esperto in materia, in cui viene sempre indicata una conclusione diagnostica e, quando necessario, anche l'indicazione per eventuali test molecolari a conferma/completamento diagnostico (1)



Breve sintesi di alcuni risultati HPLC che richiedono «test molecolari» secondo le linee guida internazionali (adattato da [1][2])

- HbA2 «borderline», in particolare se associata a lieve microcitemia
- HbA2 diminuita con HbF aumentata e microcitemia (portatore di  $\delta\beta$  talassemia?)
- HbA2 diminuita con microcitemia ( $\alpha$  talassemia-trait?,  $\delta+\beta$  talassemia?)
- Presenza in eterozigosi di alcune varianti emoglobiniche con microcitemia (Hb Lepore?)
- Assenza di HbA con HbF al 100% circa (omozigosi per  $\delta\beta$  o  $\beta$  talassemia?)
- HbA2 diminuita o divisa in due frazioni ( $\delta$  talassemia?  $\delta$  variante globinica?)
- Assenza di HbA con Hb Barts al 100% circa (idropo fetale?)
- HbA2 marcatamente diminuita, HbF aumentata, microcitemia (malattia HbH?)
- HbS>50%, HbA<50% e HbF aumentata con microcitosi (microdrepanocitosi?)
- HbS all'80% circa (omozigosi per HbS?)
- HbF significativamente aumentata (persistenza ereditaria di HbF- HbFH?)

**Persone incaricate presso MEDISYN Ticino**

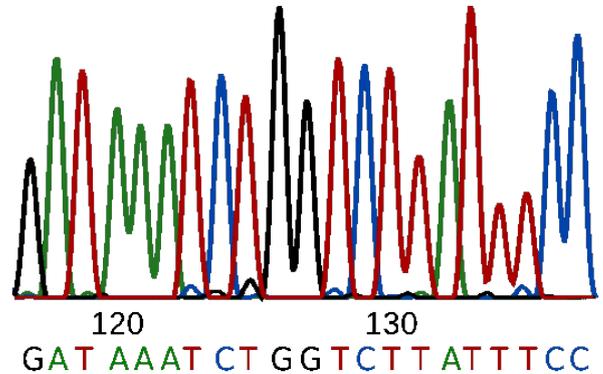


Dr. med. Mario Uhr  
 FMH in medicina interna e ematologia  
 FAMH in ematologia  
 mario.uhr@medisyn.ch



Dr. med. Leda Leoncini  
 FMH in medicina interna e ematologia  
 FAMH in ematologia  
 leda.leoncini@medisyn.ch

**Fig. 1:** Esempio casuale rappresentativo della tecnica del sequenziamento del DNA per la ricerca di mutazioni



**TEST MOLECOLARE**

- I test molecolari sono definiti come analisi di secondo livello perché servono essenzialmente da conferma/ completamento diagnostico ai risultati emersi dallo screening dell'emoglobina e, salvo rare eccezioni, devono essere sempre subordinati a questo.
- Le due principali tecniche utilizzate sono il sequenziamento del DNA (Base Sequencing o NGS) per la ricerca di mutazioni (fig. 1) e la MLPA per il rilevamento di grandi delezioni.
- Nel laboratorio di ematologia MEDISYN è possibile eseguire lo studio completo di tutti i geni della globina ( $\alpha\beta\gamma\delta$ )
- La corretta caratterizzazione genotipica è estremamente importante per supportare una corretta consulenza genetica ed è assolutamente essenziale in presenza di una richiesta di diagnosi prenatale.
- Alcune raccomandazioni devono essere adeguatamente valutate prima e dopo le indagini molecolari: prima dell'analisi del DNA è importante una completa valutazione ematologica del caso per la scelta del metodo molecolare più appropriato. Dopo l'analisi del DNA è parimenti importante un'ulteriore valutazione ematologica per correlare i risultati del genotipo/fenotipo onde escludere un possibile errore diagnostico.

Lucerna, 26.01.2022

Autor: Dr. med. Massimo Garatti  
 Responsabile del gruppo di lavoro sulla talassemia e le emoglobinopatie MEDISYN SA

**Bibliografia:**

- 1: Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL, Old JM, et al. Eur J Hum Genet 2015; 23 (4): 426-437
- 2: Mettananda S, Gibbons RJ, Higgs DR. Blood 2015; 125 (24): 3694-3701