

Un caso di beta-talassemia major resistente alle terapie convenzionali

Caso clinico

Nicoletta Masera¹, Valentina Decimi¹, Luisa Tavecchia², Marietta Capra², Giovanni Cazzaniga²,
Andrea Biondi¹, Giuseppe Masera¹

Abstract

We report the case of a 22-year-old woman from Albania, with thalassaemia major, in severe clinical condition who could no longer be transfused due to the occurrence of severe, acute, post-transfusional reactions. After 10 years of treatment, she failed to respond to hydroxyurea. When she received thalidomide, haemoglobin levels increased from 3.7 g/dl to 9 g/dl. Since then, at 22 months of follow-up, the therapy is still effective and well tolerated. The case gives the opportunity to describe the clinical use of thalidomide, and its potential in the management of beta-thalassaemia.

Keywords: thalassaemia, thalidomide, foetal haemoglobin
A case of beta-thalassaemia major resistant to standard treatment
CMI 2010; 4(2): 65-70

¹ Clinica pediatrica,
Università di Milano-
Bicocca, Ospedale San
Gerardo, Monza

² Centro
Immunotrasfusionale,
Ospedale San Gerardo,
Monza

INTRODUZIONE

Le talassemie sono disordini genetici in cui la produzione di emoglobina normale è soppressa, in parte o completamente, a causa di un difetto di sintesi di una o più catene globiniche. Vi sono diversi tipi di talassemie; quelle di maggiore rilevanza clinica comprendono le α -talassemie, le $\delta\beta$ -talassemie e le β -talassemie. Il trattamento raccomandato per la talassemia major comprende regolari trasfusioni di sangue, con intervalli da due a cinque settimane, per mantenere il livello di emoglobina (Hb) pre-trasfusionale al di sopra di 9-10,5 g/dl. Questo regime trasfusionale permette una crescita normale, assicura un'attività fisica normale e sopprime adeguatamente l'attività del midollo osseo [1].

Tuttavia vi sono casi in cui la trasfusione non risulta praticabile, ad esempio per l'insorgenza di complicanze quali anemia emolitica autoimmune, reazioni avverse, reazioni trasfusionali febbrili non-emolitiche ed emolitiche, ecc.

Riportiamo qui il caso di una ragazza affetta da β -talassemia (β^+/β^0) che presentava una situazione clinica molto grave dal momento che non poteva più ricevere ulteriori trasfusioni a causa di pregresse gravi reazioni emolitiche post-trasfusionali e che ha mostrato una risposta eccezionale a talidomide.

Il caso che descriviamo di seguito è in parte ripreso da una precedente pubblicazione,

Perché descriviamo questo caso?

Il caso descritto affronta il problema gravissimo di quelle forme di talassemia che non possono essere trattate con le trasfusioni e che non rispondono alla tradizionale terapia con idrossiurea. Talidomide potrebbe rappresentare una valida alternativa terapeutica da prendere in considerazione in queste situazioni, come nel caso qui illustrato

Corresponding author
Dott.ssa Nicoletta Masera
n.masera@hsgerardo.org

a cura degli stessi Autori [2], recentemente apparsa su *Blood Transfusion*. Si è deciso di riproporre il caso, ampliando la sezione di discussione, per portare all'attenzione le complessità di gestione della talassemia nei pazienti non candidabili alla trasfusione, per evidenziare il possibile impiego di talidomide in questi particolari pazienti e per delineare i possibili scenari di ricerca futura in questo ambito.

Negli ultimi anni, infatti, la ricerca clinica è attiva con lo scopo di aiutare la gestione di questa patologia e migliorare la qualità e l'aspettativa di vita nei pazienti che ne soffrono. I nuovi chelanti orali (deferiprone e deferasirox) hanno rappresentato già un enorme passo avanti nel miglioramento della qualità di vita di quei pazienti che, essendo regolarmente sottoposti a trasfusioni, necessitano di terapia per rimuovere i depositi di ferro dall'organismo, che metterebbero a grave rischio la funzionalità di organi quali fegato e cuore e di conseguenza la vita del paziente. Le nuove terapie in studio includono la terapia genica, l'impiego di sostituti artificiali del sangue e l'induzione farmacologica dell'emoglobina fetale (HbF).

DESCRIZIONE DEL CASO

La paziente di 22 anni, nata in Albania, è affetta da β -talassemia major IVS1-6/cd44-C.

Gli svariati tentativi di cura, avvenuti in Albania fino all'età di 9 anni, e in seguito in Italia dove la paziente si era trasferita, non portarono ad alcun miglioramento (Tabella I).

All'età di 16 anni, in seguito al tentativo di trasfusione con due unità di globuli rossi Scianna-negativi, trovate attraverso la Banca del Sangue Internazionale (*American Donor Program*), senza esito positivo, la ragazza venne dichiarata non più trasfondibile.

Fu quindi posta in terapia con:

- diuretici, ACE-inibitori e digitale per lo scompenso cardiaco cronico congestizio;
- farmaci anti-aggreganti per la presenza di trombocitosi (il numero delle piastrine era $900-1.000 \times 10^9/l$);
- bisfosfonati e calcio per l'osteoporosi grave;
- acido folico.

La dose di idrossiurea fu progressivamente aumentata fino a 30-35 mg/kg/die consentendole di mantenere valori di emoglobina

tra 5-6 g/dl con un valore di emoglobina fetale del 40%.

Il quadro clinico rimase stabile (consentendo alla ragazza di camminare per brevi tratti e di frequentare la scuola, sebbene non regolarmente) fino al marzo 2008 (all'età di 20 anni), quando si riscontrò una progressiva diminuzione dei valori dell'emoglobina, che raggiunse un nadir di 3,7 g/dl nel mese di maggio. Non c'erano segni d'infezione, ma si rilevava un peggioramento clinico consistente, con scompenso cardiaco grave e un'iniziale edema polmonare.

La paziente fu trattata con dosi elevate di diuretico, digitale e ACE-inibitori.

A questo punto si decise di iniziare il trattamento con talidomide 75 mg/die. Tale decisione fu presa sulla base della mancanza di altre opzioni terapeutiche disponibili. Si tenne inoltre in considerazione l'efficacia del farmaco rilevata in un caso simile, riportato in letteratura [3].

Si fece firmare il consenso informato riguardo alla natura sperimentale del trattamento e ai suoi possibili effetti teratogeni. La paziente fu informata dei rischi in gravidanza e accettò tale limitazione.

La dose di idrossiurea fu progressivamente ridotta fino all'interruzione, avvenuta a dicembre 2008.

I valori di emoglobina aumentarono progressivamente e rapidamente:

- Hb = 7,2 g/dl a un mese dall'inizio del trattamento con talidomide;
- Hb = 9,0 g/dl dopo 8 mesi, con un valore di HbF del 73%.

I livelli degli eritroblasti rimasero elevati, nonostante mostrassero una leggera diminuzione ($53 \times 10^3/ml$).

La terapia è stata fino ad ora ben tollerata e non è comparso nessun segno di neuropatia. Nell'ottobre 2009, in considerazione di una flessione del valore di Hb fino a 7 g/dl, la dose di talidomide è stata incrementata a 100 mg/die con ripresa dei valori di Hb. Al momento della stesura di questo articolo (marzo 2010) le condizioni cliniche ed ematologiche della paziente sono buone e la terapia cardiologica è stata ridotta in quanto il quadro di scompenso è nettamente migliorato.

DISCUSSIONE

Talidomide è un derivato sintetico dell'acido glutammico che veniva in origine prescritto come antinausea e sedativo, ma che fu poi tolto dal commercio a causa dei suoi

Età	Trattamento	Note
1 anno 4 anni 9 anni	Trasfusioni ogni 3-4 mesi Splenuctomia Ripetuti tentativi di trasfusione che però, nonostante non ci fosse incompatibilità trasfusionale dimostrabile, si rivelarono inefficaci a causa della massiva emolisi acuta post-trasfusionale Avviato il trattamento con alte dosi di steroidi e ciclofosfamide, senza alcun miglioramento	Hb = 5-7 g/dl Grave anemia con componente emolitica Test di Coombs diretto e indiretto: assenza di risultati conclusivi per un processo emolitico anticorpo-mediato Esiti degli esami: <ul style="list-style-type: none"> • Hb = 4,5 g/dl • HbF = 38% • livelli molto bassi di aptoglobina • significativa eritroblastosi; eritrociti = $320 \times 10^3/\text{ml}$ • cardiomiopatia dilatativa • gravi deformità ossee, soprattutto a livello degli arti inferiori e del volto • grave epatomegalia accompagnata da significativo dolore a livello della loggia epatica
10 anni	Idrossiurea 10 mg/kg/die Esclusa la possibilità di trapianto di midollo osseo da un donatore non consanguineo (entrambi i fratelli erano HLA incompatibili) a causa delle condizioni generali molto scadenti della paziente	Parziale risposta in termini di livelli di emoglobina (Hb = 6,5-7 g/dl; HbF = 50%) Miglioramento della funzionalità epatica, nonostante gli indici di emolisi rimanessero alti
10 anni-12 anni	Terapia con immunosoppressori (alte dosi di steroidi e ciclofosfamide), non essendo possibile escludere un'etiologia autoimmune della componente emolitica dell'anemia (la prova di Coombs risultò in alcune determinazioni debolmente positiva) e sulla base della gravità del suo stato clinico	Assenza di risposta
15 anni	Tre cicli di rituximab	Nessuna risposta rilevante in termini di livelli di emoglobina Dopo un'estesa ricerca immuno-ematologica fu individuato nel siero un allo-anticorpo specifico Scianna-1
16 anni	Trasfusione con due unità di globuli rossi Scianna-negativi	Nessun aumento dei livelli dell'emoglobina Induzione di ulteriore emolisi (Hb pre-trasfusionale = 5 g/dl; Hb post-trasfusionale = 3,5 g/dl)

gravi effetti teratogeni. Tuttavia, in tempi recenti, talidomide è tornata attuale in seguito alla scoperta dei suoi effetti immunomodulatori e antinfiammatori, che hanno aperto la strada al suo impiego in una serie di patologie dermatologiche, autoimmuni, infettive ed ematologiche [4,5]. In particolare il farmaco si è dimostrato efficace nella cura del mieloma multiplo, grazie alla sua attività angiogenica [6]. È pertanto indicato, in associazione a melfalan e prednisone, per il trattamento di I linea di pazienti con mieloma multiplo non idonei a chemioterapia a dosi elevate, sulla base degli esiti di due principali trial [7,8].

Alcuni studi hanno evidenziato che talidomide può migliorare l'anemia in pazienti con sindrome mielodisplastica e stimola l'eritropoiesi nei pazienti con mieloma multiplo [9,10]. Inoltre è stato visto che talidomide

e i suoi derivati possono ridurre o, in alcuni casi, eliminare, la necessità di trasfusioni di globuli rossi in alcuni soggetti anemici con mielodisplasia [11].

Il meccanismo d'azione del farmaco non è ancora pienamente compreso. I dati provenienti da studi clinici e *in vitro* indicano che gli effetti possono essere correlati alla capacità di inibire l'iperproduzione del fattore di necrosi tumorale (TNF-alfa), i fattori di crescita endoteliale (VEGF) e la sintesi della prostaglandina E2 (PGE2) [12-14].

La talassemia è una forma di anemia ereditaria che deriva da un grave difetto di produzione di emoglobina dovuta a un decremento dell'espressione del gene della β -globina. Il locus della β -globina umana è composto da una regione di controllo (β -globina LCR), dai geni della ϵ -globina, dal gene della λ e δ -globina attivi durante la

Tabella I

Trattamenti e tentativi trasfusionali a cui è stata sottoposta la paziente dall'età di 1 anno ai 16 anni

vita fetale, e dal gene della β -globina, attivo dopo la nascita e per tutta la vita adulta.

La β -talassemia major è un'anemia ereditaria che deriva da difetti nella produzione della catena β dell'emoglobina. La persistenza di emoglobina fetale (HbF) durante la vita adulta in pazienti con la β -talassemia intermedia riduce la gravità della malattia; questi pazienti hanno un disturbo modesto, e a volte non necessitano nemmeno di trasfusioni croniche. Il vantaggio clinico di avere un valore di HbF aumentato, come ipotizzato per la prima volta nel 1976 [15], è dovuto a una diminuzione dello squilibrio fra catene β e non- β e alla conseguente riduzione dell'emolisi. Le nuove terapie per la cura di questa patologia si basano proprio sulla comprensione di questo meccanismo di espressione genica: lo scopo dei nuovi farmaci è quello di aumentare la sintesi di Hb fetale.

Molti farmaci sono stati studiati come induttori di HbF per i pazienti con la β -talassemia e l'anemia falciforme. L'idrossiurea è attualmente usata per trattare forme moderate e gravi di anemia falciforme [16] e in alcuni casi di talassemia intermedia [17,18]. Altri induttori della sintesi dell'HbF, come butirrato [19], 5-azacitidina [20], e, più recentemente, decitabina, sono stati sperimentati come induttori di HbF in pazienti con anemia falciforme [21]. Tuttavia, questi induttori di HbF hanno mostrato soltanto un effetto modesto nella maggior parte dei pazienti affetti da β -talassemia; inoltre si è riscontrato un certo grado di tossicità. Di conseguenza non sono utilizzati ordinariamente nella pratica clinica.

È stato recentemente dimostrato che talidomide induce l'espressione del gene della γ -globina e aumenta la proliferazione di globuli rossi [22,23]. I meccanismi con i quali talidomide incrementa l'eritropoiesi e induce l'espressione genica della γ -globina e la produzione [22,23] di HbF, come pure il suo possibile effetto sinergico con l'idrossiurea [3], sono stati descritti recentemente, ed è nota l'azione immunomodulante di questo farmaco.

È stato suggerito [23,24] un possibile ruolo di talidomide e dei suoi derivati (pomalidomide e lenalidomide) nel trattamento dell'anemia drepanocitica e di altre β -emoglobinopatie, ma l'esperienza clinica è limitata a una giovane donna messicana con la β -talassemia major che ha risposto brillantemente a talidomide [3].

I risultati di un altro articolo suggeriscono che l'induzione di β -globina causata da

talidomide possa essere utile nella cura della talassemia [22].

Avvertenze per la prescrizione di talidomide

Com'è noto, gli eventi avversi correlati all'impiego di talidomide, soprattutto in gravidanza, sono particolarmente gravi. Per questo motivo molti Paesi hanno elaborato sistemi di gestione del rischio e di controllo della prescrizione del farmaco. Negli Stati Uniti, ad esempio, l'impiego del farmaco è regolato dal *System for Thalidomide Education and Prescribing Safety* (STEPS), programma elaborato in collaborazione con la *Food and Drug Administration* che supervisiona prescrizione, dispensazione e dosaggio di talidomide attraverso un database di controllo, in modo da verificare e registrare i possibili eventi avversi.

In Italia per la corretta prescrizione è necessaria la richiesta del consenso informato del paziente. Dopo un'attenta valutazione del paziente e una verifica del rischio sulla base della categoria di appartenenza del soggetto (donne potenzialmente fertili, donne non potenzialmente fertili e pazienti di sesso maschile), il medico è tenuto a informare dettagliatamente il paziente sugli effetti teratogeni del farmaco. Egli deve inoltre fornire al paziente le seguenti informazioni:

- l'uso di talidomide è strettamente personale;
- le capsule non utilizzate vanno restituire al farmacista;
- durante la terapia e fino a una settimana dopo la sua interruzione non si deve donare sangue.

Nella prescrizione a donne fertili, inoltre, il medico dovrà tener conto di altri fattori. Uno dei requisiti fondamentali per la prescrizione del farmaco a questa categoria di pazienti è che la donna abbia adottato un metodo contraccettivo efficace nelle 4 settimane precedenti l'inizio della terapia. Se così non fosse, la paziente va indirizzata a un medico specialista, al fine di instaurare un metodo contraccettivo efficace. Inoltre prima di iniziare il trattamento è prevista l'esecuzione di un test di gravidanza che accerti l'assenza di gravidanza. Infine la somministrazione del farmaco va limitata a 4 settimane per le donne potenzialmente fertili e a 12 settimane per gli altri pazienti; la continuazione del trattamento richiede una nuova prescrizione.

CONCLUSIONI

Nel caso osservato la paziente, in seguito al trattamento con talidomide, ha ottenuto un notevole incremento della produzione di HbF (da 3,7 a 9 g/dl) e un incremento nei livelli totali di emoglobina (dal 40% al 73%). Questi dati, insieme a quelli emersi da un precedente caso clinico [3], portano a concludere che la terapia con talidomide può essere presa in considerazione, come trattamento di tipo sperimentale e sotto attento monitoraggio, in quei casi di talassemia che non possono essere trattati con terapia trasfusionale e non rispondono a idrossiurea. Questi risultati, inoltre, potrebbero aprire la strada a studi più approfonditi sull'impiego del farmaco in

questo ambito. Saranno necessari estesi studi biologici e clinici per definire il potenziale utilizzo di talidomide nella talassemia e in altre emoglobinopatie e per valutare e controllare i suoi possibili effetti collaterali.

In un ambito come questo, lo studio di nuovi agenti farmacologici può rappresentare una speranza per quei pazienti la cui sopravvivenza dipende dal possibile impiego di farmaci che rendano trasfusioni e terapia chelante non più necessarie [25].

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

1. AA.VV. Linee guida per il trattamento clinico della talassemia. Napoli: Gruppo Editoriale Idelson-Gnocchi, 2003
2. Masera N, Tavecchia L, Capra M, Cazzaniga G, Vimercati C, Pozzi L et al. Optimal response to thalidomide in a patient with thalassaemia major resistant to conventional therapy. *Blood Transfus* 2010; 8: 63-5
3. Aguilar-Lopez LB, Delgado-Lamas JL, Rubio-Jurado B, Perea FJ, Ibarra B. Thalidomide therapy in a patient with thalassaemia major. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 41: 136-7
4. Eriksson T, Bjorkman S, Högglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 365-76
5. Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP, Baldwin AS Jr. Inhibition of NF-kappa B activity by thalidomide through suppression of IkappaB kinase activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 22382-7
6. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-71
7. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B et al; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 1209-18
8. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V et al; Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825-31
9. Grzasko N, Dmoszynska A, Hus M, Soroka-Wojtaszko M. Stimulation of erythropoiesis by thalidomide in multiple myeloma patients: its influence on FasL, TRAIL and their receptors on erythroblasts. *Haematologica* 2006; 91: 386-9
10. Musto P. Thalidomide therapy for myelodysplastic syndromes: current status and future perspectives. *Leuk Res* 2004; 28: 325-32
11. Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben F et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001; 98: 958-65
12. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 699-703
13. Li X, Liu X, Wang J, Wang Z, Jiang W, Reed E et al. Thalidomide down-regulates the expression of VEGF and bFGF in cisplatin-resistant human lung carcinoma cells. *Anticancer Res* 2003; 23: 2481-7

14. Fujita J, Mestre JR, Zeldis JB, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Thalidomide and its analogues inhibit lipopolysaccharide-mediated induction of cyclooxygenase-2. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3349-55
15. Wood WG, Weatherall DJ, Clegg JB. Interaction of heterocellular hereditary persistence of foetal haemoglobin with beta thalassaemia and sickle cell anaemia. *Nature* 1976; 264: 247-9
16. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV et al. Effect of hydroxyurea on frequency of painful crises in sickle cell anaemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-22
17. Fucharoen S, Siritanaratkul N, Winichagoon P, Chowthaworn J, Siriboon W, Muangsup W et al. Hydroxyurea increases hemoglobin F levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Blood* 1996; 87: 887-92
18. Hajjar FM, Pearson HA. Pharmacologic treatment of thalassemia intermedia with hydroxyurea. *J Pediatr* 1994; 125: 490-2
19. Candido EP, Reeves R, Davie JR. Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells. *Cell* 1978; 14: 105-13
20. Ley TG, De Simone J, Anagnou NP, Keller GH, Humphries RH, Turner PH et al. 5-azacytidine selectively increases gamma-globin synthesis in a patient with beta+ thalassemia. *N Engl J Med* 1982; 307: 1469-75
21. De Simone J, Koshy M, Dorn L, Lavelle D, Bressler L, Molokie R et al. Maintenance of elevated fetal hemoglobin levels by decitabine during dose interval treatment of sickle cell anemia. *Blood* 2002; 99: 3905-8
22. Aerbajinai W, Zhu J, Gao Z, Chin K, Rodgers GP. Thalidomide induces gamma-globin gene expression through increased reactive oxygen species-mediated p38 MAPK signaling and histone H4 acetylation in adult erythropoiesis. *Blood* 2007; 110: 2864-71
23. Moutouh-de Parseval LA, Verhelle D, Glezer E, Jensen-Pergakes K, Ferguson GD, Corral LG et al. Pomalidomide and lenalidomide regulate erythropoiesis and fetal haemoglobin production in human CD34+ cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 248-58
24. Trompeter S, Roberts I. Haemoglobin F modulation in childhood sickle cell disease. *Br J Haematol* 2008; 144: 308-16
25. Gambari R. Foetal haemoglobin inducers and thalassaemia: novel achievements. *Blood Transfus* 2010; 8: 5-7