



Caso clinico: talassemia e diabete

Negli ultimi decenni le prospettive di sopravvivenza della talassemia *major* sono significativamente migliorate, facendo emergere problematiche in passato difficilmente immaginabili. Viene qui presentato un caso clinico con ridotta secrezione insulinica e una condizione di insulinoresistenza, tipica in questa emoglobinopatia

Arcangelo Minei - *Specialista in Endocrinologia - Taranto*

Antonella Minei - *Specialista in medicina fisica e della riabilitazione - Asl/Ta*

Il termine talassemia dal greco θάλασσα, thàlassa, «mare», e αἷμα, àima, «sangue»), è stato scelto per la grande diffusione nell'area del bacino del Mediterraneo di questa forma di emoglobinopatia, tanto che viene definita anche anemia mediterranea. Originariamente la distribuzione geografica rifletteva la resistenza al *Plasmodium falciparum* conferita dalle varianti dell'emoglobina. La malattia era tipicamente presente tra le popolazioni residenti nelle aree paludose o acquitrinose infestate per secoli dalla malaria: la ragione di ciò risiede nel fatto che, nei talassemici, l'anomalia dei globuli rossi ostacola la riproduzione del plasmodio della malaria, rendendoli più resistenti a questa malattia e consentendo, negli anni, una sorta di selezione naturale delle persone con talassemia in determinate zone d'Italia, come la Sardegna o il delta del Po. La sua diffusione nel mondo della globalizzazione è in crescita anche in altre aree geografiche. Nel nostro paese si stima che i pazienti talassemici siano circa 7.000, con concentrazione massima in alcune regioni del Centro-Sud: la regione più colpita è la Sicilia, in cui si conta 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 Cala-

bria¹. La talassemia è una emoglobinopatia caratterizzata da un deficit della sintesi di catene α o β dell'emoglobina. Può presentarsi in vari gradi di malattia da lieve a grave. I pazienti affetti dalla forma grave (anemia di Cooley) e i pazienti affetti da anemia cronica severa sono trasfusione-dipendenti. La terapia trasfusionale è necessaria per la sopravvivenza e mantenere un livello di emoglobina indispensabile a garantire un normale sviluppo dell'organismo, oltre che prevenire una eritropoiesi extramidollare. Le forme più lievi di talassemia non necessitano di trasfusioni. La conseguenza delle croniche trasfusioni nella talassemia *major* è rappresentata dalla emocromatosi secondaria a carico di organi ed apparati (endocrino, gastro-enterico, osteo-articolare, cardiovascolare ecc.) che nel lungo termine ne inficiano la funzione. Tra le complicanze più frequenti risultano quelle a carico del sistema endocrino. Le ghiandole possono essere coinvolte in modo diverso per cui possono manifestarsi quadri disfunzionali patologici di varia gravità.

Caso clinico

Nel caso clinico in questione ci soffermeremo principalmente sui disturbi del metabolismo glicemico. La paziente giunge all'osservazione con diagnosi di ridotta tolleranza glu-

cidica in previsione di Procreazione medicalmente assistita (Pma). D.M. età 38 aa, nata a termine da parte eutocica; comuni esantemi infantili; diagnosi di talassemia *major* trasfusione dipendente in età neonatale. Prima trasfusione a 18 mesi da allora ha ricevuto supporto trasfusionale regolare. Emocomponente trasfuso: emazie emoconcentrate leucodeplete prestorage. Intervallo trasfusionale: 2 unità ogni 19 giorni circa mantenendo una Hb pre media di 10.1 gr/dl.

Complicanze d'organo

Emocromatosi secondaria alla terapia trasfusionale. Ultima ferritina (1/10/2024) 1312 ng/ml. Esegue terapia ferrochelante dall'età di 2 anni prima con solo deferoxamina mesilato sc. attualmente in trattamento con deferiprone 100 mg/kg/die suddiviso in 3 somministrazioni.

Anamnesi epatologica e virologica

Hiv Ab Neg, HbsAg:Neg, HbsAb 57 mUI 1/ml, AntiHcv: negativo. Funzionalità epatica nella norma, siderosi epatica secondaria.

Anamnesi cardiologica

Pa:100/60; Fc 67. Funzionalità renale nella norma. Non riferisce allergie. Appendicectomia a 10 aa.

Disturbi endocrini

Menarca spontaneo all'età di 13 aa. Ipogonadismo ipogonadotropo,

amenorrea secondaria a 14 aa. Da circa 4 aa induzione farmacologica del ciclo. Ridotta tolleranza glucidica. Ha eseguito Moc lombare e femore prossimale: iniziale osteopenia.

Terapia in atto

Terapia ferrochelante con deferiprone, sospesa durante la stimolazione gonadica. Estradiolo+didrogesterone 2/10 mg tutti i giorni. Vit. D 25.000 U per os una volta al mese.

Esami recenti in visione

Glicemia 159 mg/dl, Tsh 0.841 μ U/ml, Ft4 0.71 ng/ml, FT 3.23 pg/ml, AbTg, AbTpo nella norma, Ab-anti-gliadina (IgG-IgA) 0,0 Cu/ml, Vit. D 31.2 ng/ml, Proteina S libera 89.0%, Proteina C 74.0%, insulinemia basale 5.31 μ U/ml, insulinemia post colazione (2 ore dopo colazione) 7.25 μ U/ml (vn 5-20 μ U/ml).

Considerazioni

Negli ultimi decenni le prospettive di sopravvivenza nelle malattie ematologiche non oncologiche come la talassemia *major* sono significativamente migliorate. Di conseguenza emergono problematiche in passato difficilmente immaginabili. Attualmente i disordini endocrinologici rappresentano le complicanze più frequenti e con il maggiore impatto sulla qualità di vita dei soggetti con emoglobinopatia, raggiungendo tassi di prevalenza molto alti soprattutto nei soggetti in regime trasfusionale regolare². Recentemente, è stato calcolato che il rischio di sviluppare una nuova complicanza endocrinologica a cinque anni è pari a circa il 10%, anche in un gruppo di soggetti con valori soddisfacenti di ferritina, concentrazione epatica di ferro (Liver iron concentration - Lic) e concentrazione cardiaca di ferro (T2*) misurati alla risonanza magnetica³. Tra le endocrinopatie i disturbi del

metabolismo glucidico, nei vari gradi, rappresentano i più frequenti.

Le alterazioni esordiscono in genere nella seconda decade di vita e la loro incidenza aumenta progressivamente con l'età. La ridotta tolleranza glucidica è comune, e interessa fino al 24.1% dei pazienti². Il diabete viene riportato con un'incidenza variabile dallo 0 al 10.5%. Igt (*Impaired glucose tolerance*) e diabete mellito (Dm) sono condizioni osservate anche in pazienti ben trasfusi e regolarmente chelati^{3,4}. Varie sono le cause che possono determinare in modo diretto o indiretto alterazioni del metabolismo glucidico. La causa più diretta è l'emocromatosi secondaria al regime trasfusionale cui questi pazienti sono sottoposti e la possibilità di essere sottoposti ad una adeguata e corretta terapia chelante. L'**emocromatosi secondaria** determina inizialmente una alterazione funzionale della beta cellula pancreatica con iperinsulinismo secondario ad insulinoresistenza. In questa fase è frequente la *Impaired fasting glucose* (Ifg) con valori glicemici a digiuno tra 100 e 125 mg/dl, tale condizione può evolvere in *Impaired glucose tolerance* (Igt) con glicemie tra 140 e 199 mg/dl dopo carico orale di glucosio. Quando la beta cellula soccombe all'azione tossica dell'accumulo di ferro la glicemia a digiuno si attesta su valori stabili ≥ 126 mg/dl che permettono di porre diagnosi di diabete mellito. L'emocromatosi secondaria potrebbe non essere la sola causa di Dm. Ad essa possono associarsi altre condizioni quali terapie con glucocorticoidi o infezioni (in particolare varie forme di virus epatite). La pubertà, con i cambiamenti ormonali e la crescita fisica, può influire sul diabete di tipo 1 e 2. Per il diabete di tipo 1, la pubertà può peggiorare il controllo metabolico e aumentare il rischio di ipoglicemia

o chetoacidosi. Per il diabete di tipo 2 l'inizio della pubertà può favorire l'insorgenza dell'insulinoresistenza. Un'altra possibile causa del danno pancreatico nel paziente talassemico potrebbe essere l'induzione dell'autoimmunità contro gli antigeni esposti delle β -cellule danneggiate. Uno studio evidenzia la presenza degli autoanticorpi del Dm in pazienti con talassemia *major*. Su 53 pazienti affetti da questa forma (di cui 20 affetti da Dm) 9 avevano positività degli Ica (*Islet cell antibodies*). 5 di questi 9 pazienti erano diabetici⁵. Classificare i disturbi del metabolismo glucidico nella talassemia *major* è difficile al punto che verrebbe da pensare ad un particolare tipo di diabete tipico di questa emoglobinopatia. Infatti in questa condizione coesistono, sia il *deficit* di secrezione di insulina che nella maggior parte dei casi non è assoluta, sia l'insulinoresistenza che, come nel DmT2, è caratterizzata dall'esordio graduale e insidioso. La disglucemia che compare in questa emoglobinopatia va indagata precocemente sia perché permette di intervenire su aggiustamenti terapeutici che riguardano la terapia chelante^{6,7} sia perché in questo modo si previene il rischio cardiovascolare⁸. I criteri diagnostici per i disturbi del metabolismo glucidico nella talassemia *major* sono quelli internazionali. L'HbA1c non può essere utilizzata nella diagnosi sia perché si tratta di pazienti politrasfusi, sia per la breve vita dei globuli rossi sia per l'inefficacia eritropoietica. Lo *screening* dei disturbi del metabolismo glucidico va iniziato dopo i dieci anni ed in particolare con l'inizio dell'adolescenza e va effettuato annualmente salvo la comparsa di scompenso iperglicemico (poliuria, polidipsia, calo ponderale)⁹. Lo *screening* deve essere effettuato dosando la glicemia e l'insulinemia a digiuno.



Indirizzi terapeutici

La terapia del diabete nei pazienti con talassemia trasfusione dipendente (Tdt) richiede un monitoraggio particolarmente attento delle complicanze cardiovascolari, renali, oculari e neurologiche ed una stretta collaborazione tra endocrinologo, ematologo e altri specialisti. In assenza di trasfusioni regolari e di chelazione del ferro, i pazienti non superano di solito la 2a o 3a decade, mentre i tassi di sopravvivenza sono molto più elevati nei pazienti regolarmente trasfusi e adeguatamente ferrocchelati. È essenziale una adeguata e corretta terapia chelante per evitare la citotossicità di alti tassi di sideremia. Il trattamento chelante combinato e intensivo nei pazienti con sovraccarico severo di ferro e con alterazione dell'omeostasi glucidica è fortemente raccomandato.

Lo zinco gioca un ruolo importante nella formazione dei cristalli di insulina, nel loro rilascio, nel trasporto e nel legame con le cellule. Nei pazienti con Tdt, l'aumentato consumo di zinco da stress ossidativo, la maggiore perdita urinaria, il ridotto assorbimento a livello intestinale e la terapia chelante, possono determinare bassi livelli sierici di questo oligoelemento sia in età adulta che pediatrica^{10,11}. Nei pazienti con Tdt e bassi livelli sierici di zinco è consigliato effettuare supplementazione con zinco 25 mg/die per almeno 12 settimane. La terapia del diabete nella talassemia, come in tutti i pazienti diabetici, si basa sulla gestione della glicemia, con l'obiettivo di mantenere i livelli di glicemia entro valori *target*. Le linee guida *standard* per la gestione del diabete si basano sui consigli dietetici con la prescrizione di diete a basso indice glicemico, prescrizione di una corretta e adeguata attività fisica e la terapia farmacologica nel caso in cui questi risultino inefficaci. L'attività fisica

deve essere adeguatamente e correttamente consigliata allo scopo di ridurre la resistenza insulinica e nello stesso tempo non determinare *surmenage* osteomuscolare. La terapia farmacologica si basa sugli ipoglicemizzanti orali e, quando necessaria, l'insulina.

La *survey* dell'Icet- A², oltre che una *review* del 2015¹² identificano nella metformina il primo farmaco da somministrare precocemente nei pazienti con Tdt. L'inizio della terapia ipoglicemizzante è indicato in presenza di alterata glicemia a digiuno o di alterata tolleranza ai carboidrati con un Homa-Ir >2.5, sempre in associazione a dieta, esercizio fisico e terapia chelante, al fine di ritardare la comparsa del Dm¹³. Alcuni farmaci utilizzati per il trattamento del diabete tipo 2, quali pioglitazone (glitazone), liraglutide e semaglutide (analoghi del GIp-1) hanno mostrato un'azione protettiva sulla funzionalità epatica. Tuttavia al momento per questi farmaci non sono presenti evidenze che possano giustificarne l'utilizzo in pazienti con Tdt e grave compromissione della funzionalità epatica. L'inizio della terapia insulinica deve essere preso in considerazione quando le altre strategie terapeutiche non consentono il raggiungimento del *target* metabolico. Quando la terapia con metformina ed insulina basale non permettono di raggiungere il compenso glicometabolico è consigliata la terapia insulinica con schema *basal bolus* che prevede l'utilizzo di due tipi di insulina: l'insulina basale (a lunga durata) per controllare

la glicemia tra i pasti e durante la notte, e l'insulina prandiale (o *bolus*) (ad azione rapida) per controllare l'aumento di glicemia dopo i pasti.

Conclusioni

Nel caso clinico in questione (talassemia *major*) siamo di fronte ad una ridotta secrezione insulinica e ad una condizione di insulinoresistenza, tipica in questa emoglobinopatia. La paziente, regolarmente emotrasfusa e adeguatamente ferrocchelata, ha raggiunto i 38 anni e desidera una gravidanza con ricorso a Pma. Deve essere sottoposta a diagnosi genetica preimpianto (Pgd), oggi più correttamente denominato test genetico preimpianto (Pgt), che consente di identificare la presenza di patologie genetiche o anomalie cromosomiche in fasi molto precoci dello sviluppo di un embrione, prima che esso sia trasferito nell'utero. La terapia del Dm nella talassemia *major* deve essere molto più scrupolosa e attenta per evitare il sovrapporsi di complicanze che in questa condizione sono più precoci e gravi. È necessario rivalutare le terapie in atto, il controllo glicometabolico deve essere sinergico al controllo della emoglobinopatia. Fino a quando non verrà raggiunto l'obiettivo finale per la completa guarigione della talassemia, è d'obbligo per le autorità e per gli operatori sanitari garantire ai pazienti il diritto di ricevere i sistemi di trattamento disponibili più completi e aggiornati.

BIBLIOGRAFIA

1. OMAR: Osservatorio Malattie Rare
2. De Sanctis V, et al. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8(1):e2016058. doi: 10.4084/MJHID.2016.058.
3. De Sanctis V, et al. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9: 332-41.
4. De Sanctis V, et al. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2 Suppl 2: 249-55.
5. Monge L, et al. *Diabetes Metab* 2001; 27(2 Pt 1):149-54.
6. Hafez M, et al. *Hemoglobin* 2009; 33: 101-8.
7. De Sanctis V, et al. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18(Suppl 1): S26-38.
8. Pepe A, et al. *Br J Haematol* 2013; 163: 520-7.
9. Kattamis C, et al. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2 Suppl 2: 267-71.
10. Mousa SO, et al. *BMC Pediatr* 2021; 21: 468.
11. Fung EB, et al. *Nutrients* 2015; 7: 4296-307.
12. De Sanctis V, et al. *Acta Biomed* 2022; 93(2):e2022162.
13. De Sanctis et al. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2025; 17: e2025008. doi: 10.4084/MJHID.2025.008.