

ID: 171

Area di Laboratorio

Poster

Parole chiave: alfa talassemia, talassemia NTDT, MLPA, quadruplicazione geni alfa globinici

QUADRUPPLICAZIONE DEI GENI α -GLOBINICI ED ETEROZIGOSITÀ PER β -TALASSEMIA IN PAZIENTI CON SINDROMI TALASSEMICHE SEVERE

Maria Rosaria Storino^{1,2}, Mariarosaria Giuliano¹, Stella Puzone¹, Bianca Maria Ricerca³, Aldo Filosa⁴, Paolo Ricchi⁴, Anna Spasiano⁴, Francesco Menna⁵, Francesca Aquila¹, Giovanni Amendola⁶, Paola Izzo^{1,2}, Michela Grosso¹

¹Dip. Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Italia; ²CEINGE-Biotecnologie Avanzate, Napoli;

³Istituto di Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica di Roma, Roma; ⁴U.O.S.D. Malattie Rare del Globulo Rosso, AORN A. Cardarelli, Napoli; ⁵Onco-Ematologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; ⁶U.O.C. Pediatria-TIN, Ospedale di Nocera Inferiore (SA); michela.grosso@unina.it

Recentemente la tecnica dell'MLPA per lo screening di ampi riarrangiamenti genici nei cluster globinici ha reso più agevole l'identificazione di quadruplicazioni nel cluster α -globinico che, in passato, venivano considerati come una rara causa di talassemia e che possono chiarire quadri clinici di talassemia di gravità variabile tra forme non trasfusione-dipendenti (NTDT) e quadri trasfusione-dipendente.

Nel corso della nostra attività di screening per emoglobinopatie, questa combinazione genica è stata identificata in diversi soggetti con forme talassemiche severe. In particolare, una paziente (29 anni) con splenomegalia e quadro clinico di NTDT, da un anno avviata a regolare regime trasfusionale per il peggioramento dell'anemia, mostrava la presenza in eterozigosi della mutazione HBB:c.[93-21 G>A] e di una nuova quadruplicazione nel cluster α -globinico che si estende per circa 123 Kb tra la regione HS-40 e il gene LUC7L, con la presenza totale di 6 geni α -globinici. È interessante che la stessa combinazione di difetti genici sia stata riscontrata in due fratelli di cui la sorella (40 anni) con fenotipo più grave, già dal 2004 trasfusione dipendente, e il fratello (42 anni) in terapia ferrochelante dal 2013 e trasfusione-dipendente solo a partire dal 2018.

In un altro caso, il fenotipo ematologico dei genitori di una bambina di 2 anni con sospetto clinico di NTDT indicava per la madre lo stato di portatore per β -talassemia mentre il padre presentava un quadro ematologico nella norma (Hb 15,6 g/dL, MCV 81,5 fL, HbA2 2,9%, HbF 0,3%). La caratterizzazione molecolare mostrava nella madre e nella probanda la presenza in eterozigosi della mutazione HBB:c.[315+1 G>A] mentre il padre, così come la probanda, presentava una quadruplicazione del cluster α -globinico che si estende per circa 157 Kb tra la regione HS-40, i geni HBA2 e HBA1 fino al gene ITFG3-int 01.

La sola presenza di 6 geni α -globinici è, quindi, una condizione alquanto insidiosa in quanto si associa a un fenotipo silente con normali livelli di HbA2 e può essere individuata solo mediante tecniche di MLPA e/o CGH array. Inoltre, questo tipo di riarrangiamento genico associato a β -talassemia può dare origine a quadri clinici di gravità variabile che tendono comunque ad un peggioramento nel corso degli anni. Queste condizioni richiedono quindi un'accurata valutazione in un programma di prevenzione e per una corretta consulenza genetica in coppie a rischio per emoglobinopatie.