

## Deficit di piruvato chinasi

Una rara malattia genetica che colpisce i globuli rossi

“Come persona affetta da deficit di piruvato chinasi, considero questo opuscolo un vero dono del cielo, poiché sarà in grado di aumentare la consapevolezza sulle conseguenze e implicazioni di questa malattia per coloro che devono convivere con me. Lo porterò con me ovunque andrò, sperando che possa fornire ai medici le informazioni più aggiornate.”

Paziente con deficit di piruvato chinasi, Australia

- 2 Che cos'è il deficit di piruvato chinasi?
- 7 Qual è la causa del deficit di piruvato chinasi?
- 11 Come viene diagnosticato il deficit di piruvato chinasi?
- 14 In che modo il deficit di piruvato chinasi influirà su di me o su mio figlio?
- 22 Il trattamento del deficit di piruvato chinasi
- 33 Di quale forma di monitoraggio potrei avere bisogno?
- 35 Situazioni particolari
- 37 Quando devo rivolgermi al mio medico?
- 37 Che cosa posso fare per essere d'aiuto a me stesso?

Pubblicazione indipendente sviluppata da S. Karger Publishers Limited e offerta come servizio alla medicina.

Realizzata grazie al finanziamento di:



**KARGER**

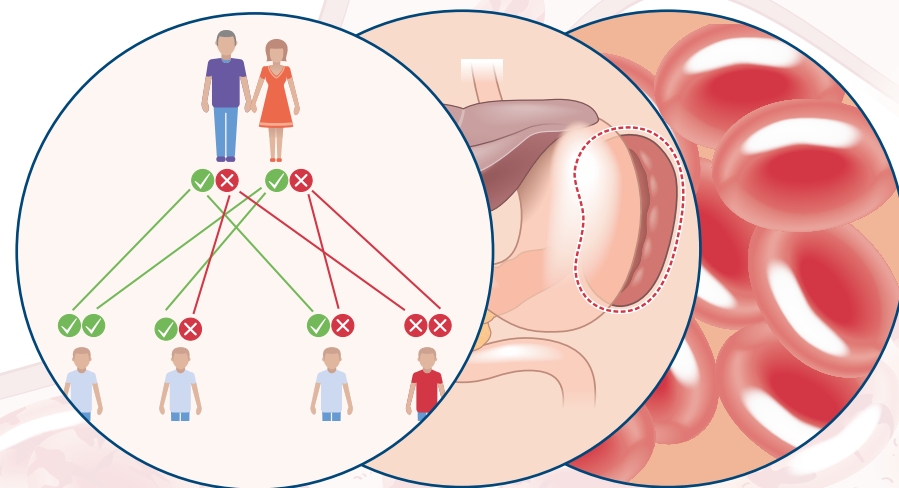
ISBN 978-1-910797-91-4



# Deficit di piruvato chinasi

Una rara malattia genetica che colpisce i globuli rossi

A cura dell'ematologa  
**Dr.ssa Rachael Grace**



**D. Come agisce la piruvato chinasi?**

R. Fornisce energia ai globuli rossi

## Innanzitutto, i fatti ...

---

- 1** Il **deficit di piruvato chinasi** è una rara malattia genetica che provoca la distruzione prematura dei globuli rossi (emolisi).
- 2** In alcuni pazienti i sintomi possono essere scarsi o non presenti, in altri insorge grave **anemia emolitica** (carenza di globuli rossi o basso livello di emoglobina) con necessità di regolari trasfusioni di globuli rossi.
- 3** L'**anemia emolitica** è associata a complicanze, tra cui formazione di calcoli biliari, sovraccarico di ferro e riduzione della densità ossea, che richiedono un attento monitoraggio.
- 4** I **comuni trattamenti di supporto** per il deficit di piruvato chinasi includono trasfusioni di sangue, asportazione della milza (splenectomia) e farmaci per eliminare il ferro in eccesso dal sangue (terapia chelante).
- 5** Le **ricerche** condotte su nuovi trattamenti per il deficit di piruvato chinasi sono estremamente promettenti.

---

Per ottenere i migliori risultati è necessario acquisire le migliori informazioni possibili e porre le domande giuste. Gli ampi spazi presenti su questo opuscolo sono interamente dedicati a Lei e ai Suoi medici, infermieri e familiari e può utilizzarli come meglio crede per ottenere le risposte alle Sue domande e il supporto di cui ha bisogno. Questo opuscolo può aiutarla a organizzarsi meglio.

### ***I miei dubbi principali***

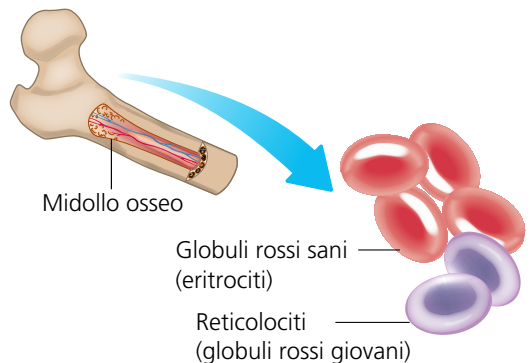
*Annoti in questo spazio tutto ciò che desidera discutere con il Suo medico ...*

## Che cos'è il deficit di piruvato chinasi?

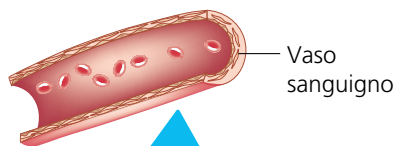
Il deficit di piruvato chinasi (PK) è una rara malattia genetica che colpisce i globuli rossi. Tutti coloro che soffrono di deficit di PK sono nati con questa malattia, anche se la diagnosi è stata formulata in età adulta. Per capire quali sono gli effetti del deficit di piruvato chinasi, è necessario comprendere il ruolo dei globuli rossi sani e della piruvato chinasi, nonché capire cosa accade ai globuli rossi in presenza di deficit di PK.

### Il ruolo dei globuli rossi

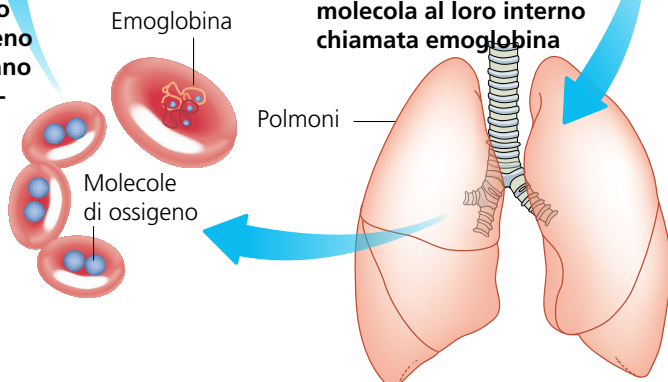
- 1 I globuli rossi sani (eritrociti) vengono prodotti nel midollo osseo (il materiale spugnoso presente all'interno delle ossa)**



- 3 I globuli rossi trasportano poi l'ossigeno e lo rilasciano nell'organismo**



- 2 Quando i globuli rossi attraversano i polmoni, l'ossigeno si lega a una molecola al loro interno chiamata emoglobina**

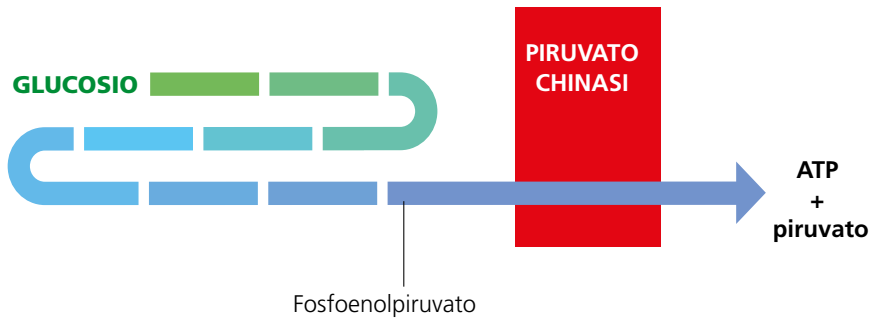


I globuli rossi presentano una forma flessibile, detta a disco biconcavo, dall'aspetto di una sfera appiattita. Questa forma flessibile permette alle cellule di farsi strada attraverso gli stretti vasi sanguigni (capillari) mentre

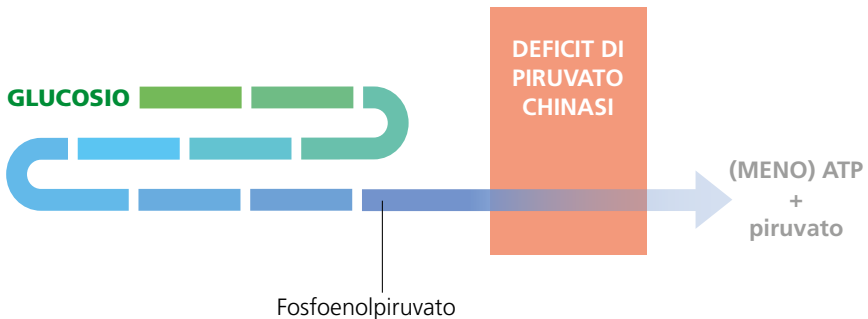
forniscono ossigeno all'organismo. I globuli rossi sani possono passare attraverso i capillari più piccoli.

### Il ruolo della piruvato chinasi

I globuli rossi producono energia convertendo il glucosio (uno zucchero) in piruvato (un'importante molecola del metabolismo) e in una molecola ad alta energia chiamata adenosina trifosfato (ATP) nel corso di un processo a più fasi chiamato glicolisi.



La piruvato chinasi è un enzima che svolge l'ultima fase di questo processo, ossia converte una proteina chiamata fosfoenolpiruvato in piruvato e ATP. Una minore quantità di piruvato chinasi dà origine a una minore quantità di ATP e così i globuli rossi hanno meno energia.

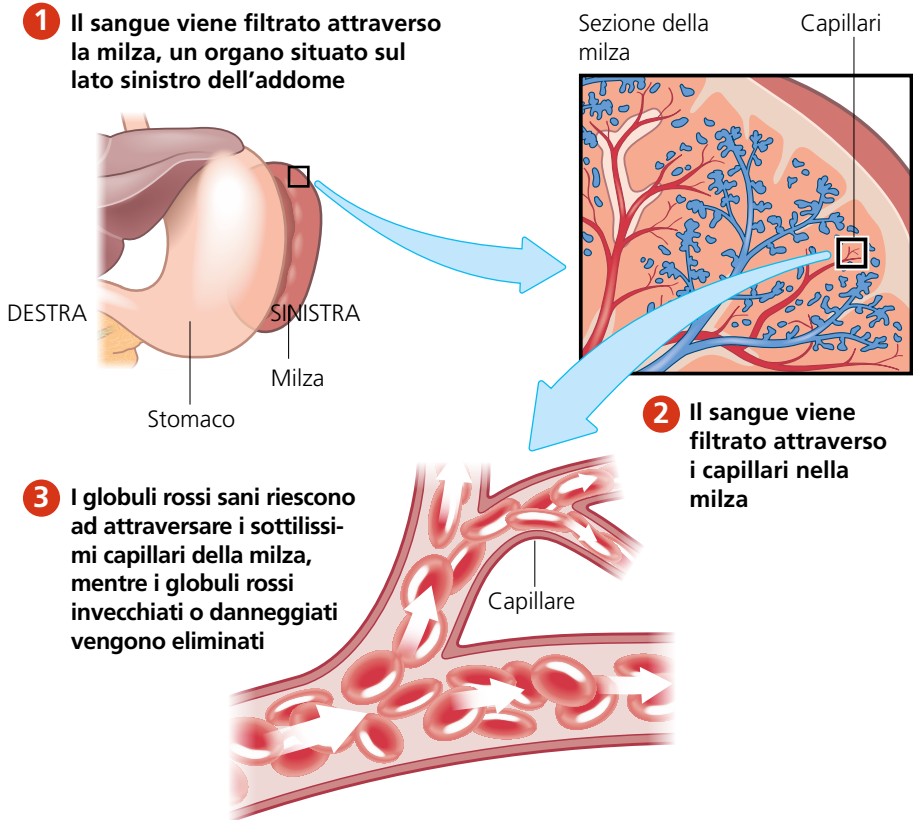


L'energia generata dalla glicolisi aiuta i globuli rossi sani a preservare la loro forma e flessibilità, nonché a proteggersi da lesioni (danno ossidativo). In presenza di normale quantità di piruvato chinasi, i globuli rossi sono in grado di generare sufficiente ATP per sopravvivere mediamente 120 giorni.



## Distruzione dei globuli rossi

La distruzione dei globuli rossi è chiamata emolisi. Normalmente, dopo 120 giorni i globuli rossi vengono distrutti ed eliminati dal circolo dalla milza.



I globuli rossi che non possiedono sufficiente piruvato chinasi non sono in grado di generare l'energia necessaria per preservare la propria forma e vanno più facilmente incontro a rottura rispetto ai globuli rossi sani. Anziché sopravvivere per 120 giorni, i globuli rossi carenti di PK vivono soltanto pochi giorni o poche settimane.

Il processo di distruzione dei globuli rossi (emolisi) causa anemia emolitica (carenza di globuli rossi o basso livello di emoglobina) e ittero cutaneo (aspetto giallastro della pelle), a sua volta causato dalla bilirubina, una sostanza rilasciata dai globuli rossi durante tale processo.

## Sostituzione dei globuli rossi

Nei soggetti sani, il midollo osseo produce un numero sufficiente di globuli rossi giovani (reticolociti) per bilanciare i globuli rossi invecchiati o danneggiati, che vengono eliminati dal circolo dalla milza. I reticolociti rappresentano solitamente l'1-2% di tutti i globuli rossi circolanti nel sangue. Durante il processo di degradazione dei globuli rossi carenti di piruvato chinasi, anche il midollo osseo produce un numero maggiore di reticolociti, ma nel complesso la quantità di globuli rossi distrutti è maggiore di quelli generati.

I reticolociti richiedono più energia sotto forma di ATP rispetto ai globuli rossi esausti ma, a differenza dei globuli rossi maturi, sono in grado di generare energia attraverso vie diverse dalla glicolisi. I reticolociti sono quindi meno dipendenti dai normali livelli di piruvato chinasi rispetto ai globuli rossi maturi. Tuttavia, queste vie alternative si basano sulla presenza di ossigeno. Poiché i capillari presenti nella milza sono a basso contenuto di ossigeno, quando i reticolociti la attraversano, le vie metaboliche alternative non svolgono più la loro funzione e i reticolociti devono fare affidamento sulla glicolisi per la produzione di energia.

In questo ambiente, i reticolociti carenti di PK non riescono a produrre sufficiente ATP e si disidratano, per poi essere rapidamente distrutti nella milza e/o nel fegato. Se i pazienti affetti da deficit di piruvato chinasi vengono sottoposti ad asportazione chirurgica della milza (splenectomia), i reticolociti hanno sufficiente ossigeno per produrre energia attraverso le vie alternative e possono sopravvivere più a lungo. Questo è il motivo per cui la conta reticolocitaria aumenta a seguito di splenectomia in pazienti con deficit di PK (vedi Splenectomia, pagine 23–6).

### ***I miei principali dubbi***

*Annoti in questo spazio tutto ciò che desidera chiedere al Suo medico sul deficit di piruvato chinasi ...*

## Cos'altro accade alla glicolisi in caso di deficit di piruvato chinasi?

Sebbene il problema principale del deficit di PK sia la quantità inadeguata di ATP generata al termine della glicolisi, quando la piruvato chinasi necessaria per garantire un processo di glicolisi efficiente non è sufficiente, si crea un accumulo dei prodotti generati in precedenza nella via metabolica.



Il 2,3-DPG controlla il rilascio di ossigeno dai globuli rossi in diverse parti dell'organismo. L'aumento di 2,3-DPG incrementa il rilascio di ossigeno dall'emoglobina nei tessuti.

Normalmente la quantità di 2,3-DPG è rigorosamente regolata, affinché l'organismo riceva la giusta quantità di ossigeno. In caso di deficit di piruvato chinasi, i livelli di 2,3-DPG aumentano e l'emoglobina rilascia più ossigeno nei tessuti. Per tale motivo, i soggetti affetti da deficit di PK possono tollerare un livello di emoglobina più basso rispetto a coloro che manifestano altri tipi di anemia in cui il 2,3-DPG non è elevato.

### TEST RAPIDO

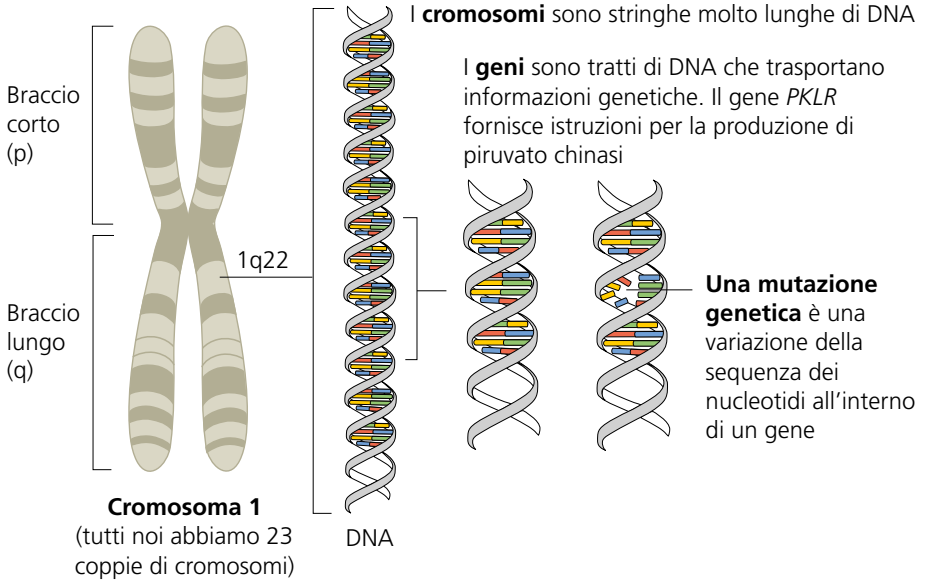
Qual è il contributo della piruvato chinasi alla funzione dei globuli rossi?

- a) Trasporto di ossigeno
- b) Generazione di energia
- c) Distruzione

*Risposta: b)*

# Qual è la causa del deficit di piruvato chinasi?

La produzione di piruvato chinasi è controllata da un gene denominato *PKLR*, che si trova sul braccio lungo (q) del cromosoma 1 in posizione 22 (1q22).



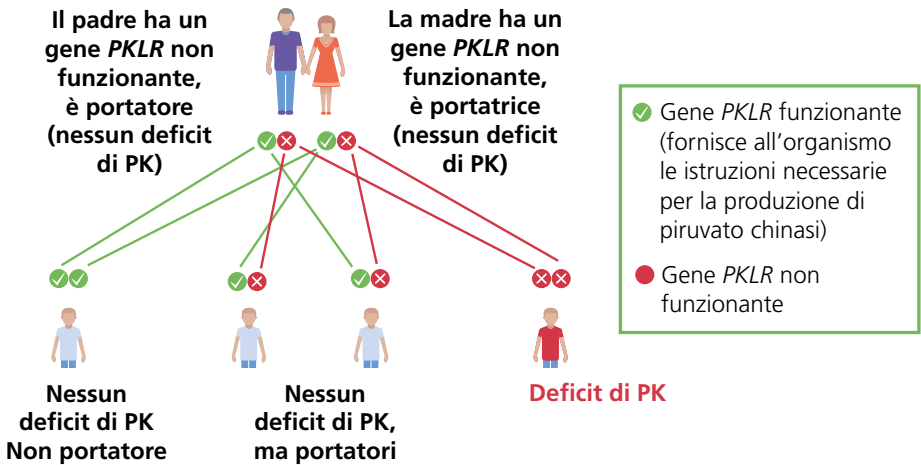
## Chieda al Suo medico

Sono stato sottoposto a test genetici? Che cosa hanno mostrato?

## In che modo viene trasmesso il deficit di piruvato chinasi?

Ogni genitore trasmette al figlio due copie del gene *PKLR*. Per ereditare il deficit di piruvato chinasi, occorre ricevere due copie non funzionanti del gene *PKLR*. In questo caso si parla di malattia genetica autosomica recessiva.

Le persone che ereditano una sola copia non funzionante del gene *PKLR* (da un genitore) non presentano sintomi di emolisi o anemia, ma sono portatori del deficit di piruvato chinasi.



Il gene *PKLR* fornisce istruzioni per produrre due tipi di piruvato chinasi, uno presente nei globuli rossi, l'altro nelle cellule epatiche. Il fegato è in grado di compensare i geni *PKLR* non funzionanti, mentre i globuli rossi non lo sono.

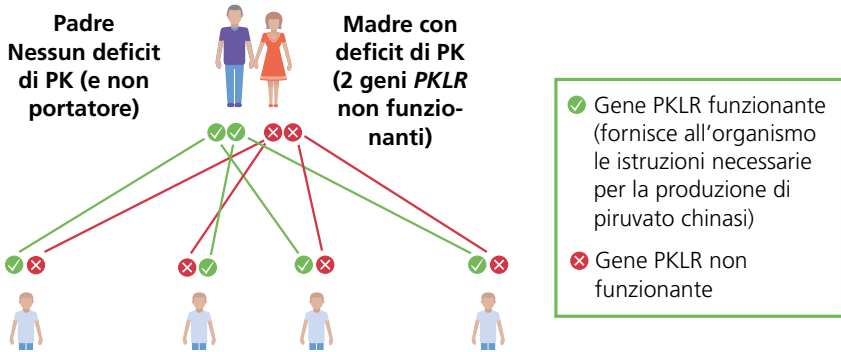
## Mutazioni del gene *PKLR*

Sono state identificate oltre 300 diverse mutazioni del gene *PKLR*. La maggior parte degli individui eredita una diversa mutazione del gene *PKLR* da ciascun genitore.

Numerose mutazioni del gene *PKLR* sono estremamente rare: circa il 25% di pazienti con diagnosi di deficit di piruvato chinasi presentano una mutazione genetica di recente descrizione.

## Sono affetto da deficit di piruvato chinasi, lo saranno anche i miei figli?

Se il Suo partner non è affetto da deficit di PK o non ne è portatore, Suo figlio non soffrirà di questa malattia, ma avrà un solo gene *PKLR* non funzionante (trasmesso da Lei). Suo figlio sarà così portatore della malattia, ma non la svilupperà.



**Nessun deficit di PK, ma tutti i figli saranno portatori**

Il deficit di PK è una patologia non comune, quindi è estremamente improbabile che il Suo partner abbia un gene *PKLR* non funzionante. Tuttavia, se Lei ha un figlio con un partner proveniente da un'area in cui il deficit di piruvato chinasi è più diffuso (ad esempio nella comunità Amish), il Suo partner potrebbe sottoporsi a un test di screening genetico per comprendere meglio la probabilità di avere un bambino affetto da deficit di PK.

### TEST RAPIDO

Quante copie non funzionanti del gene *PKLR* possiede se è affetto da deficit di piruvato chinasi?

- a) 1
- b) 2
- c) 3

Risposta: b)

## Quali sono i soggetti maggiormente a rischio di ereditare il deficit di PK?

Il deficit di piruvato chinasi è altrettanto comune negli uomini e nelle donne.

Questa malattia è diffusa in tutto il mondo. Anche se la maggior parte delle mutazioni sono rare, alcune variazioni specifiche degli aminoacidi si osservano più comunemente in determinate popolazioni, ad es. la comunità Amish, la popolazione rom e in alcuni paesi del Mediterraneo. L'incidenza del deficit di PK è più elevato nella comunità Amish in Pennsylvania, Stati Uniti, a causa del cosiddetto "effetto fondatore". Si parla di "effetto fondatore" quando un gruppo di individui ha antenati comuni e quindi minore variabilità genetica. Nella comunità Amish, il deficit di PK può essere ricondotto a una singola coppia di immigrati.

Si ritiene che i portatori del deficit di PK possano essere più resistenti all'infezione da malaria e che la presenza di portatori sia pertanto più probabile nelle regioni dove la malaria è diffusa.

Gli studi condotti sulle mutazioni più comuni del gene *PKLR* nelle popolazioni bianche stimano che il deficit di PK colpisca 1 persona su 20.000. Tuttavia, nella prassi clinica, il deficit di PK sembra essere ancora più raro di quanto questa stima suggerisca. Medici e ricercatori cercano da tempo di comprenderne la ragione. Un'ipotesi è che il deficit di PK sia sottostimato (in particolare nei soggetti con risultati non significativi). Può inoltre accadere che in numerosi pazienti sia erroneamente diagnosticato un tipo alternativo di anemia emolitica.

### **Le mie domande**

*Vi sono alcuni aspetti riguardanti il deficit di piruvato chinasi che non Le sono chiari?*

*Scriva qui le Sue domande, in modo da poterle sottoporre al Suo medico ...*

## Come viene diagnosticato il deficit di piruvato chinasi?

Il deficit di PK è presente fin dalla nascita, anche se in alcuni soggetti la malattia viene diagnosticata soltanto negli ultimi anni dell'infanzia o nell'età adulta.

### Segni e sintomi

Come già esposto in precedenza, nel deficit di piruvato chinasi i globuli rossi vanno più facilmente incontro a distruzione (emolisi), causando anemia emolitica. Di conseguenza il paziente può apparire pallido, sentirsi stanco e/o non avere energia per svolgere attività fisiche.

Può anche manifestare colorazione giallastra delle sclere degli occhi (ittero sclerale), della cute (ittero cutaneo) e/o urine scure.

Alcune persone affette da deficit di PK manifestano numerosi sintomi, mentre altre non presentano alcun sintomo: in questo caso la malattia viene diagnosticata con analisi di laboratorio di routine.

### Esami del sangue per l'anemia emolitica

In primo luogo, il medico preleva un campione di sangue da sottoporre ad analisi di laboratorio, per verificare la presenza di anemia emolitica.

#### Risultati degli esami del sangue per l'anemia emolitica

- ↓ Diminuzione di emoglobina o ematocrito (globuli rossi)
- ↑ Aumento dei reticolociti (globuli rossi giovani)
- ↑ Aumento di bilirubina derivante da distruzione dei globuli rossi

#### Risultati dei miei esami

*Annoti qui i risultati dei Suoi esami ...*



## Esami per il deficit di piruvato chinasi

### Analisi dell'attività enzimatica

Per la diagnosi specifica del deficit di PK, è necessario un ulteriore esame del sangue per misurare l'attività dell'enzima piruvato chinasi. Il Suo medico preleverà un campione di sangue da inviare a un laboratorio specializzato per garantire l'accuratezza dell'analisi.

La maggior parte delle persone con deficit di PK presenta un'attività enzimatica pari al 5-25% della normale attività. Occasionalmente l'esame può mostrare un livello normale di attività dell'enzima PK anche in soggetti affetti da questa malattia. In questo caso, l'attività dell'enzima PK sarà confrontata con quella di altri enzimi eritrocitari (come l'esochinasi o la glucosio-6-fosfato deidrogenasi), che risulterà rispettivamente più elevata.

### Test genetici

Per l'indagine o la conferma del deficit di piruvato chinasi si ricorre anche all'analisi del gene *PKLR*. I test genetici risultano utili:

- in caso di frequenti trasfusioni di sangue, poiché il sangue trasfuso rende difficile l'interpretazione dell'analisi dell'attività enzimatica
- per confermare la diagnosi in presenza di attività bassa o ai limiti inferiori di norma dell'enzima piruvato chinasi e di sospetto elevato di deficit di PK
- per eseguire esami sui genitori del paziente, a conferma che è stato ereditato un gene *PKLR* non funzionante da ogni genitore
- prima della nascita di un figlio, qualora il paziente abbia già un figlio affetto da deficit di PK.

#### TEST RAPIDO

Quali dei seguenti risultati degli esami del sangue sono coerenti con la diagnosi di anemia emolitica?

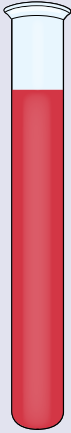
- a) Aumento dei livelli di emoglobina
- b) Basso numero di reticolociti
- c) Riduzione del volume dei globuli rossi
- d) Aumento dei livelli di bilirubina

Risposta: c) e d)  
Note: Se soffre di anemia emolitica, avrà bassi livelli di emoglobina e numero elevato di reticolociti.

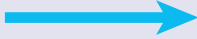
## SUGGERIMENTO TERMINOLOGICO

L'ematocrito è il volume (espresso in percentuale) dei globuli rossi nel sangue

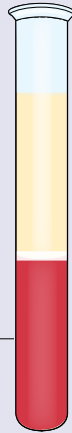
Campione di sangue



Centrifugazione



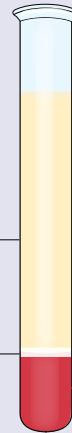
Normale



Globuli rossi

Globuli bianchi e piastrine

Ridotto



Plasma

I soggetti con anemia emolitica presentano basso ematocrito (volume ridotto di globuli rossi)

## Le mie domande

Annoti qui eventuali domande sui risultati dei Suoi esami ...

# In che modo il deficit di piruvato chinasi influirà su di me o su mio figlio?

I sintomi e le complicanze che Lei o Suo figlio manifestate possono essere molto diversi da quelli di altri soggetti affetti da deficit di PK, in quanto variano notevolmente da una persona all'altra. L'anemia emolitica causata da deficit di PK può manifestarsi in forma da lieve a grave, con un livello tipico di emoglobina pari a 6-12 g/dL. Negli individui sani, i livelli normali di emoglobina variano, in base all'età e al sesso, da 10,5 a 16 g/dL.

**I segni e sintomi variano da un individuo all'altro.  
I sintomi più comuni sono:**

Stanchezza (e riduzione della capacità di svolgere attività fisica)

Il surplus di ferro aumenta il rischio di problemi ormonali e a carico di fegato e cuore, nonché altre complicanze

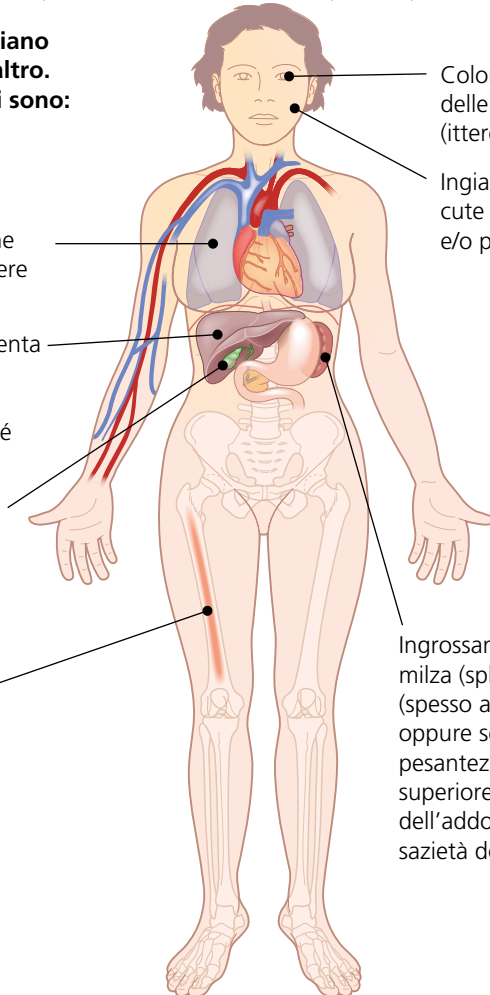
I calcoli biliari possono provocare dolore addominale, nausea e vomito

Riduzione della densità ossea

Colorazione giallastra delle sclere degli occhi (ittero sclerale)

Ingiallimento della cute (ittero cutaneo) e/o pallore

Ingrossamento della milza (splenomegalia) (spesso asintomatico oppure senso di pesantezza sul lato superiore sinistro dell'addome o di sazietà dopo i pasti)



## ***I miei sintomi e le mie complicanze***

*Poiché possono manifestarsi segni e sintomi poco comuni, è importante che Lei esamini tutti i sintomi e le complicanze con il Suo medico ...*

### **Si può prevedere la gravità dei sintomi?**

Pazienti e medici spesso si chiedono se esistono analisi di laboratorio o risultati di esami condotti nella prima infanzia che possano prevedere la probabilità di insorgenza di determinati sintomi, oppure indicare la necessità di trasfusioni o splenectomia in età adulta. I ricercatori stanno attualmente esaminando tali correlazioni.

Fino ad oggi gli studi non hanno individuato alcuna relazione tra il livello di attività dell'enzima piruvato chinasi e il grado di emolisi. Ciò dipende, tra l'altro, dal fatto che i globuli rossi maggiormente carenti dell'enzima si rompono prima che l'attività dell'enzima piruvato chinasi possa essere misurata (in altre parole, i risultati dell'analisi di attività enzimatica sono ricavati dai globuli rossi più sani o con livello di PK perfettamente sufficiente).

Le persone con mutazioni più distruttive del gene *PKLR* hanno maggiori probabilità di avere complicanze.

I soggetti con livelli di emoglobina più bassi presentano probabilità più elevata di complicanze. Tuttavia, chiunque soffra di deficit di piruvato chinasi può sviluppare le complicanze descritte nelle pagine seguenti.

## **Ittero cutaneo/sclerale**

In presenza di deficit di piruvato chinasi, il paziente può manifestare colorazione giallastra delle sclere degli occhi (ittero sclerale) e/o della cute (ittero cutaneo). Questi segni possono risultare sempre evidenti o soltanto in caso di malattia, disidratazione o stress.

L'asportazione della milza (splenectomia), pur migliorando l'anemia nella maggior parte dei casi di deficit di PK, non risolve il problema dell'ittero cutaneo/sclerale, poiché il processo emolitico non si interrompe dopo l'intervento.

## **Perché alcuni individui presentano un grado di ittero più elevato rispetto ad altri?**

Il grado di ittero cutaneo o sclerale è legato al livello totale di bilirubina non coniugata, condizione determinata sia dal grado di emolisi che dalla capacità dell'organismo di metabolizzare la bilirubina, che è geneticamente determinata.

I soggetti affetti da sindrome di Gilbert presentano un'anomalia ereditaria (due copie di un gene non funzionante) che riduce la produzione di un enzima coinvolto nella processazione della bilirubina nel fegato (in pratica, la bilirubina viene metabolizzata più lentamente). Poiché la sindrome di Gilbert è una patologia comune (ossia colpisce il 5-15% della popolazione), è possibile che un individuo erediti sia il deficit di piruvato chinasi che la sindrome di Gilbert. Le persone affette da sindrome di Gilbert presentano spesso un peggioramento dell'ittero normale intorno alla pubertà.

## **Splenomegalia**

La rottura di un maggior numero di globuli rossi nella milza può determinare l'ingrossamento di quest'organo (splenomegalia). Le dimensioni della milza possono aumentare ulteriormente durante gli episodi emolitici e/o in caso di infezione virale. In presenza di deficit di piruvato chinasi la milza risulta normalmente ingrossata, ma se l'organo ha dimensioni normali, non è esclusa la diagnosi di deficit di PK o la probabilità di un aumento della rottura dei globuli rossi nella milza. In caso di anemia grave può essere indicata l'asportazione della milza (vedere pagina 23) anche se non ingrossata.

## Deficit di piruvato chinasi

Una rara malattia genetica che colpisce i globuli rossi

“Come persona affetta da deficit di piruvato chinasi, considero questo opuscolo un vero dono del cielo, poiché sarà in grado di aumentare la consapevolezza sulle conseguenze e implicazioni di questa malattia per coloro che devono convivere con me. Lo porterò con me ovunque andrò, sperando che possa fornire ai medici le informazioni più aggiornate.”

Paziente con deficit di piruvato chinasi, Australia

- 2 Che cos'è il deficit di piruvato chinasi?
- 7 Qual è la causa del deficit di piruvato chinasi?
- 11 Come viene diagnosticato il deficit di piruvato chinasi?
- 14 In che modo il deficit di piruvato chinasi influirà su di me o su mio figlio?
- 22 Il trattamento del deficit di piruvato chinasi
- 33 Di quale forma di monitoraggio potrei avere bisogno?
- 35 Situazioni particolari
- 37 Quando devo rivolgermi al mio medico?
- 37 Che cosa posso fare per essere d'aiuto a me stesso?

Pubblicazione indipendente sviluppata da S. Karger Publishers Limited e offerta come servizio alla medicina.

Realizzata grazie al finanziamento di:



**KARGER**

ISBN 978-1-910797-91-4

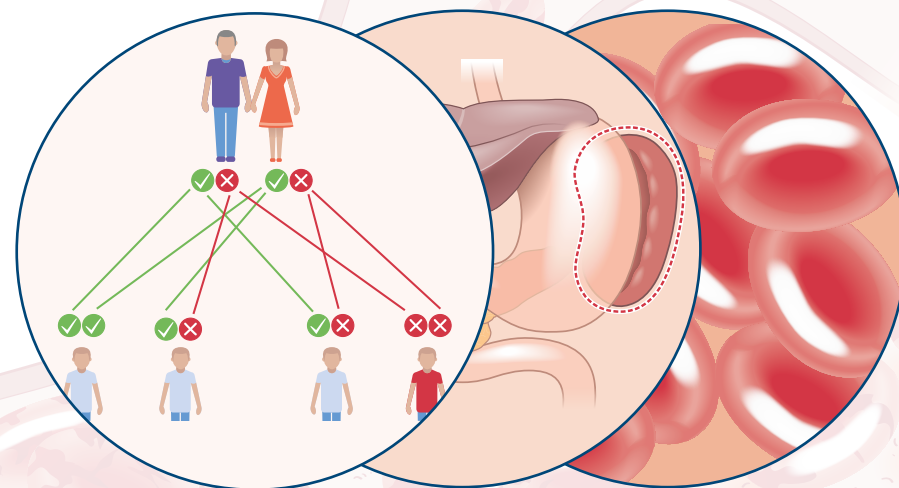


9 781910 797914 >

# Deficit di piruvato chinasi

Una rara malattia genetica che colpisce i globuli rossi

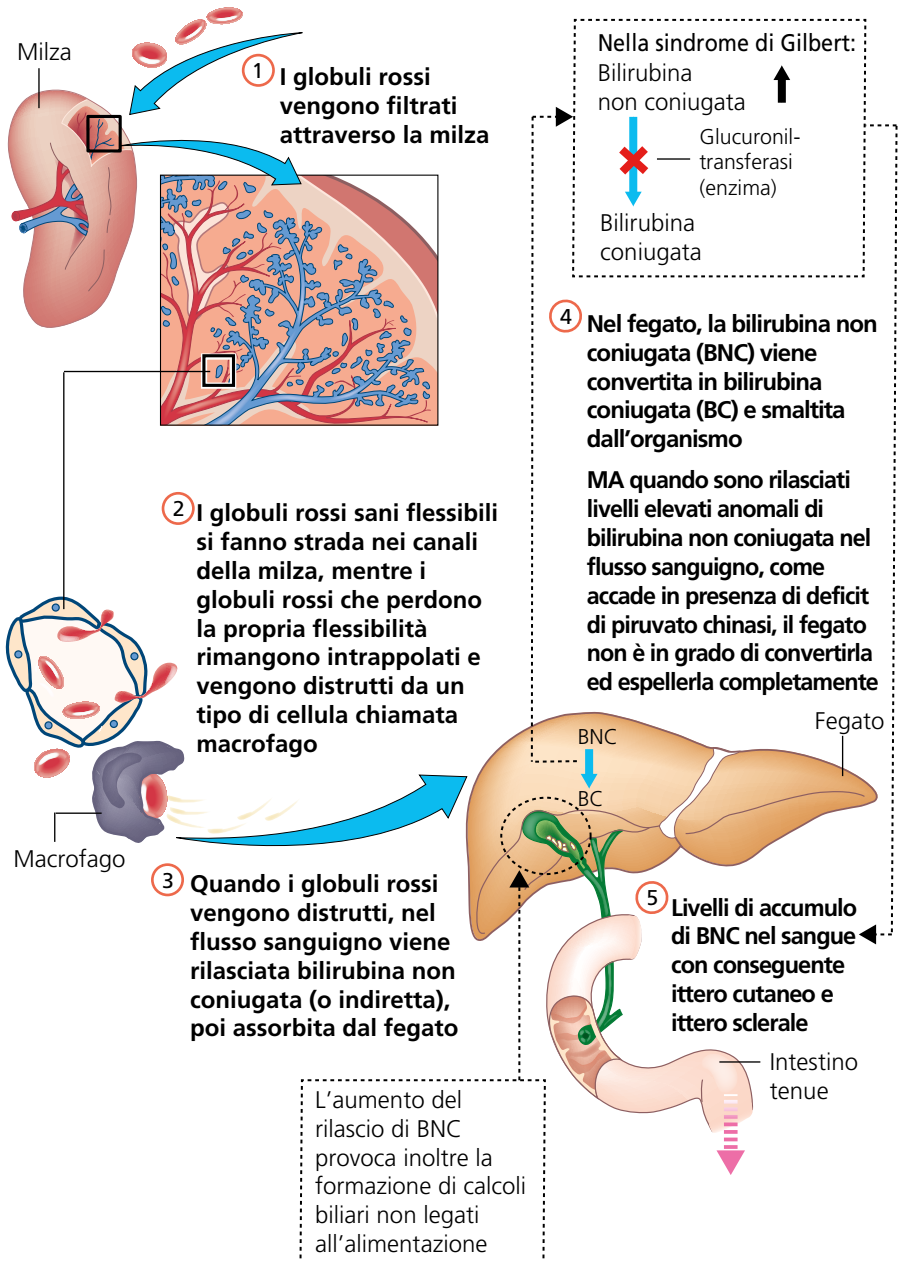
A cura dell'ematologa  
**Dr.ssa Rachael Grace**



**D. Come agisce la piruvato chinasi?**

R. Fornisce energia ai globuli rossi

## Per quale motivo si manifestano ittero cutaneo o ittero sclerale?



Di solito la milza ingrossata non provoca dolore, ma se l'ingrossamento è significativo può determinare un effetto compressivo sullo stomaco, provocando la rapida insorgenza del senso di sazietà durante i pasti. La milza ingrossata può anche agire come una spugna, causando il sequestro dei globuli rossi trasfusi e di altre cellule del sangue (piastrine e globuli bianchi), con conseguente riduzione dei valori dell'emocromo.

L'ingrossamento della milza percepito al di sotto della gabbia toracica può inoltre comportare un maggior rischio di rottura dell'organo ed è probabile che il medico raccomandi di evitare gli sport da contatto.

### Episodi emolitici

Si manifestano episodi emolitici o crisi emolitiche in risposta a fattori di stress o fattori scatenanti l'emolisi. Poiché nella maggior parte dei casi si tratta di infezioni, tali condizioni risultano più frequenti nell'infanzia. Anche la gravidanza può essere un comune fattore scatenante di emolisi.

Durante questi episodi si può osservare il peggioramento dei sintomi normali, tra cui stanchezza, pallore, ittero sclerale, ittero cutaneo e/o urine scure. Anche la milza può ingrossarsi. Gli esami del sangue riveleranno:

- diminuzione di emoglobina/ematocrito
- aumento della conta reticolocitaria
- aumento della bilirubina
- aumento della lattato deidrogenasi (un marcatore della degradazione dei globuli rossi nei vasi sanguigni).

#### TEST RAPIDO

Quali dei seguenti fattori potrebbero scatenare una crisi emolitica?

- a) Gravidanza
- b) Infezione
- c) Ittero
- d) Trasfusione di sangue

*Risposta: a) e b)*



## Crisi aplastica

Una crisi aplastica è causata da infezione da parvovirus B19 (nota anche come quinta malattia). Questa comune infezione virale provoca tipicamente febbre elevata e rash facciale.

Nei pazienti affetti da deficit di PK, l'infezione da parvovirus provoca la diminuzione di emoglobina e riduce o arresta la produzione di reticolociti nel midollo osseo.

Questa infezione può verificarsi solo una volta nella vita e si risolve da sola analogamente ad altre infezioni virali. Gli esami per la ricerca di anticorpi contro il parvovirus possono diagnosticare un'infezione in corso o recente oppure un episodio pregresso di infezione (vale a dire, l'immunità al virus).

Nel deficit di piruvato chinasi, le crisi aplastiche richiedono spesso trasfusioni di sangue (vedere pagina 22).

## Calcoli biliari

I calcoli biliari sono una complicanza frequente nei bambini e negli adolescenti con deficit di PK, dovuta al maggiore rilascio di bilirubina non coniugata (vedere pagine 16 e 17).

A differenza dei calcoli biliari correlati all'alimentazione negli adulti di mezza età, è possibile sviluppare calcoli biliari pigmentati (bilirubinici) a qualsiasi età. Il rischio di calcoli biliari dura tutta la vita per effetto dell'emolisi in atto e prosegue anche in caso di asportazione della milza.

Alcuni soggetti con calcoli biliari non presentano sintomi oppure possono manifestare nausea o dolori addominali dopo i pasti. I calcoli biliari possono anche rimanere bloccati negli organi e ostruire i dotti in cui viene prodotta e immagazzinata la bile (il sistema biliare), con possibile significativo peggioramento dell'ittero basale.

I calcoli biliari possono inoltre essere associati ad altre complicanze, come infezione della cistifellea (colangite) o infiammazione del pancreas (pancreatite). In presenza di diagnosi di questi disturbi, è probabile che il medico raccomandi l'asportazione chirurgica della cistifellea (colecistectomia) (vedere pagina 31).

## Sovraccarico di ferro

**Sovraccarico di ferro correlato a trasfusione.** I globuli rossi contengono ferro per cui, ad ogni trasfusione di sangue, aumenta l'apporto di ferro nell'organismo. Dal momento che l'organismo non dispone di alcun meccanismo per l'eliminazione del ferro in eccesso, questo può accumularsi e danneggiare gli organi. Il ferro si deposita per lo più nel fegato, ma può anche accumularsi nel cuore e negli organi che producono ormoni (organi endocrini).

### Problemi di salute associati all'accumulo di ferro corporeo

- Nessun sintomo (più comune)
- Affaticamento
- Dolore addominale
- Perdita di desiderio sessuale
- Battito cardiaco irregolare / insufficienza cardiaca
- Problemi ossei e articolari
- Problemi epatici
- Problemi endocrini/ormonali

L'accumulo di ferro non è associato ad alcun sintomo fino a quando la sua entità non diventa significativa; per tale motivo, in caso di regolare regime trasfusionale è importante monitorare attentamente l'accumulo di ferro corporeo e proseguire il trattamento (chelazione) di eliminazione del ferro in eccesso (vedere pagina 29).

**Sovraccarico di ferro non correlato a trasfusione.** Il rischio di sovraccarico di ferro permane anche se la terapia non prevede trasfusioni. Il regolare monitoraggio del ferro è importante. Il sovraccarico di ferro non dipendente da trasfusione è comune nei soggetti con deficit di piruvato chinasi e può verificarsi a qualsiasi età e con qualsiasi livello di emoglobina.

Sebbene non esistano ancora studi approfonditi sull'accumulo di ferro non dipendente da trasfusione nel deficit di PK, si ritiene che l'organismo reagisca all'anemia assorbendo maggiori quantità di ferro, anche se non ve ne è alcuna carenza. Non è chiaro perché alcuni individui con deficit di piruvato chinasi assorbano maggiore quantità di ferro rispetto ad altri. Occorre prestare attenzione ad evitare gli integratori di ferro (compresi i complessi multivitaminici contenenti ferro) e il consumo eccessivo di alimenti ad alto contenuto di ferro (ad es. fegato e carni rosse).

## **Emopoiesi extramidollare**

Quando l'organismo deve produrre ogni giorno un numero eccessivo di globuli rossi, può accadere che la produzione di cellule ematiche (emopoiesi) inizi a verificarsi al di fuori del midollo osseo, in organi quali il fegato o la milza, o in altre zone del corpo, ad es. nell'area circostante la colonna vertebrale o nel torace. Tale condizione è di solito diagnosticata tramite scansione radiologica e/o biopsia tissutale.

L'emopoiesi extramidollare non è una complicanza frequente nel deficit di piruvato chinasi, ma non è nemmeno insolita.

## **Ridotta densità ossea**

Un'altra potenziale complicanza del deficit di piruvato chinasi è la riduzione della densità ossea, la cui ragione non è chiara, ma può essere associata all'aumento del tasso di produzione di globuli rossi nel midollo osseo. Può essere opportuno prestare particolare attenzione all'assunzione di vitamina D e calcio.

## **Complicanze rare**

L'ipertensione polmonare (pressione elevata nelle arterie dei polmoni e nel lato destro del cuore) è una rara complicanza del deficit di PK. Può essere rilevata nei test di screening di routine oppure può causare sintomi quali affanno e affaticamento. In alcuni soggetti si manifestano ulcere alle gambe legate al deficit di PK, ma la causa non è ben compresa; le ulcere alle gambe compaiono anche in altri tipi di anemia emolitica.

Poiché possono manifestarsi anche altri segni e sintomi meno comuni, è importante informarsi presso il proprio medico in merito a qualsiasi sintomo o problema eventualmente presente.

## **Problemi psicologici**

Gli effetti dell'anemia cronica e/o dei trattamenti associati al deficit di piruvato chinasi possono influire sul Suo benessere psicologico. Se si sente triste, se ha difficoltà a dormire o presenta altri sintomi legati all'umore, consulti il Suo medico.

# Trattamento del deficit di piruvato chinasi

Attualmente non esistono farmaci approvati in grado di curare direttamente il deficit di PK, ma è possibile gestirne i sintomi. Il tipo di trattamento di supporto somministrato dipende dagli effetti della malattia su di Lei.

## Gestione dell'anemia

### Trasfusioni

La necessità di ricorrere a trasfusioni di sangue non dipende dal Suo livello di emoglobina, ma dal Suo grado di tolleranza verso l'anemia emolitica causata da deficit di piruvato chinasi. Poiché nel deficit di PK, l'aumento di 2,3-DPG nei globuli rossi comporta un maggiore rilascio di ossigeno nell'organismo (vedere pagina 6), Lei potrebbe essere in grado di tollerare un'anemia moderata con pochi sintomi.

**Trasfusioni in neonati e bambini piccoli.** L'obiettivo è quello di evitare di ricorrere, per quanto possibile, a trasfusioni, ma può accadere che, nei primi anni di vita, si debbano effettuare trasfusioni di globuli rossi per gestire l'anemia severa. Le trasfusioni possono rendersi necessarie per sostenere la normale crescita e sviluppo e/o per evitare sintomi di anemia, tra cui affaticamento e scarso apporto nutrizionale. Nei bambini piccoli, la diminuzione della frequenza delle trasfusioni per contenere il livello di emoglobina consente al medico di valutare la risposta reticolocitaria del bambino e l'effettivo livello di emoglobina basale.



**Trasfusioni nell'infanzia e in età adulta.** Non esistono criteri o programmi standard quando si tratta di decidere se effettuare una trasfusione a un bambino più grande o ad un adulto. Il grado di anemia e i sintomi associati possono variare da un individuo all'altro. Potrebbe non essere mai necessario ricorrere a una trasfusione o potrebbe esserlo solo nel contesto

di un episodio emolitico o di una crisi aplastica (vedere pagine 18 e 19). Viceversa, il paziente potrebbe richiedere una terapia trasfusionale regolare e si può considerare la possibilità di una splenectomia.

## Splenectomia

In caso di frequenti trasfusioni di sangue e/o in caso di insorgenza di sintomi significativi legati all'anemia, può essere opportuna l'asportazione chirurgica della milza.

Tuttavia, poiché i globuli rossi invecchiati o danneggiati continuano a essere eliminati nel fegato, l'efficacia della splenectomia nel miglioramento dell'anemia emolitica è soltanto parziale.

Sia gli interventi a cielo aperto che quelli laparoscopici (chirurgia mininvasiva) vengono eseguiti in anestesia generale. Il tipo di intervento può dipendere dalle dimensioni della milza; il Suo medico ne discuterà con Lei.

La maggior parte dei pazienti trascorre almeno un paio di notti in ospedale dopo l'intervento chirurgico.

Di solito la **chirurgia laparoscopica** comporta meno dolore, recupero più rapido e degenza ospedaliera più breve. Il chirurgo esegue numerose piccole aperture nell'addome e utilizza uno strumento sottile chiamato laparoscopio, la cui estremità è provvista di una lampada e di una telecamera, per osservare la zona addominale. Nelle aperture praticate si inseriscono altri strumenti medici, che consentono di distaccare la milza dal circolo ematico dell'organismo prima di asportarla. Le aperture chirurgiche vengono poi chiuse con punti di sutura.

**Intervento chirurgico a cielo aperto.** Questa procedura di asportazione della milza prevede un'incisione di maggiori dimensioni, spesso sotto la gabbia toracica. Il metodo utilizzato dipenderà dal Suo stato di salute generale e dalle dimensioni della milza.

Non si è riscontrato nessun beneficio dalla **splenectomia parziale** (asportazione di una parte della milza) nei pazienti con deficit di PK.

**Benefici e rischi.** Il Suo ematologo può aiutare Lei e i Suoi familiari a valutare i potenziali benefici e i possibili rischi e a decidere se la splenectomia è l'opzione giusta per il Suo caso.

**Rischio di infezione.** La milza è un organo importante che aiuta l'organismo a combattere le infezioni. La splenectomia aumenta il rischio di infezioni causate da alcuni batteri, tra cui pneumococco, meningococco ed emofilo. Tali infezioni possono essere molto gravi o persino mortali e il rischio permane per tutta la vita.

Anche se il rischio assoluto di contrarre infezioni gravi a seguito di splenectomia è estremamente basso, esso risulta molto più elevato nei soggetti sottoposti a splenectomia rispetto alla popolazione sana. Per questo motivo, è consigliabile rimandare l'intervento chirurgico nei bambini, se possibile, fino al compimento dei 5 anni.

Nella determinazione della tempistica di una splenectomia, il rischio di contrarre gravi infezioni deve essere ponderato rispetto ai rischi legati alla trasfusione di globuli rossi e al sovraccarico di ferro. Tra le altre infezioni per le quali si è più a rischio a seguito di splenectomia figurano la malaria (causata da zanzare) e la babesiosi (causata da zecche) nelle zone endemiche.

**In che modo posso proteggermi da un'infezione?** Dopo una splenectomia è probabile che Le vengano somministrati antibiotici per proteggerla dall'eventualità di contrarre una grave infezione. Alcuni medici raccomandano di assumere antibiotici due volte al giorno per un certo periodo di tempo dopo l'intervento, altri consigliano invece una terapia antibiotica continua per tutta la vita. È necessario consultare urgentemente un medico in presenza di febbre, da valutare e trattare con antibiotici ad ampio spettro (vedere il riquadro seguente).

È inoltre estremamente importante sottoporsi alle vaccinazioni consigliate prima della splenectomia e in seguito mantenerle aggiornate (vaccini) dopo l'intervento chirurgico. Chieda al Suo ematologo e/o al Suo medico curante se le Sue vaccinazioni devono essere rinnovate.

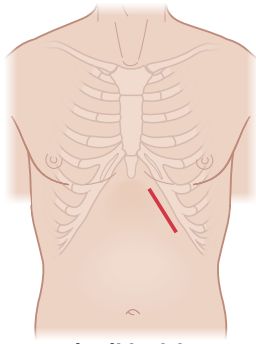
#### **IMPORTANTE**

**Il rischio di contrarre gravi infezioni aumenta dopo la splenectomia.**

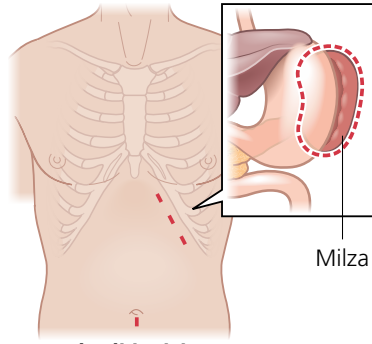
**Si rivolga immediatamente a un medico se la febbre supera i 38,5°C (101,5°F).**

Deve consultare un medico anche in presenza di altri sintomi infettivi, tra cui tosse o congestione, oppure se altri familiari presentano sintomi simili. Un campione del Suo sangue sarà inviato per analisi di laboratorio (emocoltura ed emocromo completo) e Le verranno somministrati antibiotici ad ampio spettro per via endovenosa o intramuscolare.

Se sta considerando un intervento di splenectomia, dovrebbe sottoporsi a un'ecografia prima della procedura per accertare l'eventuale presenza di calcoli biliari: in caso di esito positivo, è possibile asportare contemporaneamente milza e cistifellea



Sede di incisione  
splenectomia a cielo aperto



Sede di incisione  
splenectomia laparoscopica

Milza

## Potenziali benefici e possibili rischi della splenectomia

### Benefici

- Miglioramento dell'anemia o dell'emolisi\*
- Eliminazione o riduzione della necessità di trasfusioni (nella maggior parte dei pazienti)
- Aumento dei livelli di emoglobina mediamente di 1,5–2 g/dL (nella maggior parte dei pazienti)
- Sopravvivenza dei reticolociti e incremento del loro numero (in alcuni casi, dal 5–15% prima della splenectomia al 50–70% dopo l'intervento)
- Nessun ulteriore rischio di lesione splenica o rottura (in caso di ingrossamento della milza)

### Rischi

- Rischi generali associati all'anestesia e all'intervento chirurgico (ne parli con il Suo chirurgo prima dell'operazione).
- Maggiore rischio di infezioni gravi, anche con esito letale
  - Necessità di terapia antibiotica a lungo termine
  - Necessità di un protocollo di trattamento della febbre a lungo termine
- Raramente, nessun effetto significativo sull'emoglobina; sono ancora necessarie trasfusioni
- Rischio di formazione di coaguli pari al 10%

\* La splenectomia è quasi sempre seguita da un miglioramento dell'anemia o dell'emolisi associata al deficit di piruvato chinasi, ma l'emolisi persiste in quasi tutti i casi, con un aumento dei reticolociti e dei livelli di bilirubina.

**Rischio di formazione di coaguli di sangue.** La milza, in quanto organo con funzione di filtrazione, svolge un ruolo importante nella protezione dalla formazione di coaguli di sangue (trombosi). I coaguli possono formarsi nelle grandi vene delle braccia o delle gambe (trombosi venosa profonda), nei vasi sanguigni circostanti il fegato (trombosi venosa portale) o in altre sedi correlate. In certi casi, anche nelle arterie possono formarsi coaguli.

Il rischio di formazione di un coagulo di sangue a seguito di splenectomia per deficit di piruvato chinasi è di circa il 10%. Alcuni individui assumono aspirina o altri farmaci dopo la splenectomia per ridurre questo rischio. Parli di questo aspetto con il Suo medico.

### ***I miei dubbi e le mie domande***

*Annoti in questo spazio tutto ciò che desidera chiedere al Suo medico sulle trasfusioni o sulla splenectomia ....*

### **Trapianto di cellule staminali**

Il deficit di piruvato chinasi può essere curato tramite trapianto di midollo osseo (cellule staminali). Tale procedura è stata eseguita con successo in studi su animali con deficit di PK, ma è associata a rischi significativi, tra cui l'insorgenza di nuovi problemi medici cronici e il rischio di decesso dovuto a complicanze legate al trapianto.

In totale, 16 individui con deficit di PK sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali in Europa e in Asia, con una serie di regimi di condizionamento (preparazione) e strategie di trattamento. Tali pazienti presentavano un'alta incidenza di malattia del trapianto contro l'ospite (in altre parole, le cellule del donatore attaccavano le cellule proprie dell'ospite), una complicanza cronica che può provocare problemi a carico della cute, del tratto gastrointestinale e di altri organi.



La maggior parte dei medici ritiene che il rapporto rischio/beneficio sia attualmente a favore della splenectomia rispetto al trapianto di cellule staminali. Nel tempo, tuttavia, i rischi associati al trapianto possono diminuire e questo può rappresentare un'opzione per un maggior numero di pazienti.

## Gestione delle complicanze del deficit di PK

### Trattamento della bilirubina in eccesso nei neonati

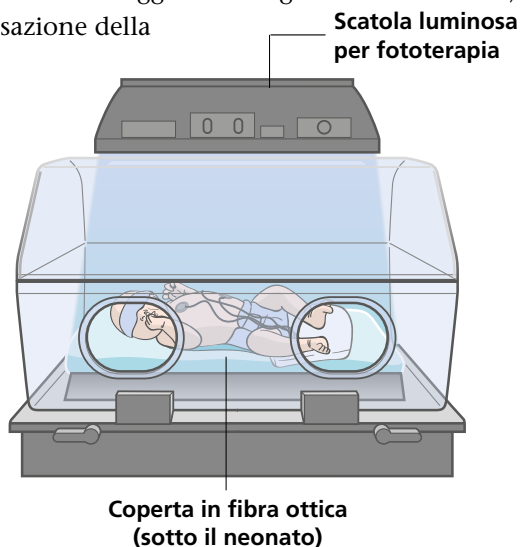
La maggior parte dei neonati con deficit di PK sviluppa ittero a causa della rottura dei globuli rossi e per l'incapacità del fegato immaturo di coniugare la bilirubina (vedere pagina 17).

L'aumento della bilirubina non coniugata in un neonato può portare a complicanze neurologiche significative, tra cui un problema chiamato kernittero (danni al cervello e al sistema nervoso centrale). I neonati affetti da ittero severo hanno quindi bisogno di una terapia per ridurre i livelli di bilirubina.

La **fototerapia (terapia della luce)** espone la pelle del bambino alla massima quantità di luce possibile. Riduce i livelli di bilirubina attraverso un processo chiamato foto-ossidazione: viene aggiunto ossigeno alla bilirubina, facilitando la funzione di processazione della bilirubina da parte del fegato del bambino.

Esistono due tipologie principali di fototerapia:

- convenzionale – il neonato viene posto sotto una lampada alogena o fluorescente
- fibra ottica – il neonato viene adagiato su una coperta in fibra ottica in modo che la luce venga irradiata sulla sua schiena.



Può essere disponibile anche la fototerapia multipla continua, che utilizza contemporaneamente più sorgenti luminose e una coperta in fibra ottica. I livelli di bilirubina vengono controllati ogni 4-6 ore dall'inizio della fototerapia, poi ogni 6-12 ore quando i livelli cominciano a diminuire.

Il trattamento viene interrotto quando la bilirubina raggiunge un livello sicuro, di solito entro 48 ore. Anche la somministrazione di liquidi per via endovenosa e/o l'aumento dell'alimentazione possono aiutare ad eliminare la bilirubina.

**Exsanguinotrasfusione.** Quando la fototerapia non è in grado di ridurre adeguatamente il livello di bilirubina, si raccomanda di eseguire una procedura chiamata exsanguinotrasfusione per evitare il rischio di kernittero.

Piccole quantità di sangue del neonato vengono rimosse e sostituite con sangue di un donatore (in altre parole, si esegue una trasfusione di sangue) attraverso un catetere endovenoso inserito nel cordone ombelicale, nelle braccia o nelle gambe del bambino. Per ridurre il livello di bilirubina è inoltre possibile effettuare la trasfusione di una proteina, chiamata albumina.

La procedura può durare diverse ore, con controlli regolari dei livelli di bilirubina per verificarne la diminuzione. Se i livelli di bilirubina rimangono elevati, può rendersi necessario ripetere la procedura.

Oltre a ridurre il livello di bilirubina, questo metodo aumenta il livello di emoglobina e rappresenta un trattamento dell'anemia.

### ***I miei dubbi e le mie domande***

*Annoti in questo spazio tutto ciò che desidera chiedere al Suo medico sulla fototerapia o sulla exsanguinotrasfusione ...*

## Trattamento del sovraccarico di ferro

Se Lei si sottopone a regolari trasfusioni di sangue per il deficit di PK, necessita di un trattamento per rimuovere il ferro in eccesso dal corpo (vedere pagina 20). In presenza di sovraccarico di ferro pur in assenza di trasfusioni, è possibile che sia necessario sottoporsi a un trattamento di eliminazione del ferro per un certo tempo e che in seguito si possa interrompere la terapia, magari riavviandola di nuovo anni dopo in base ai risultati del monitoraggio del ferro.

A seconda del grado di accumulo di ferro, possono essere prescritti farmaci che eliminano il ferro dall'organismo (terapia chelante) e/o il prelievo terapeutico di sangue per la rimozione del ferro in eccesso (flebotomia). Non esistono studi sull'efficacia della flebotomia per l'eliminazione del ferro nel deficit di piruvato chinasi, né studi comparivi con la terapia ferrochelante. Pertanto, la maggior parte dei pazienti con deficit di PK è sottoposta a chelazione per l'eliminazione del ferro, anziché a flebotomia.

**Terapia chelante.** I chelanti si legano al ferro formando sostanze che possono essere facilmente eliminate dall'organismo. La tabella riportata nella pagina seguente fornisce un elenco di farmaci chelanti. Anche in caso di trasfusioni poco frequenti oppure in assenza di trasfusioni, potrebbe essere necessario sottoporsi a un trattamento ferrochelante.

### Flebotomia (prelievi di sangue)

La flebotomia è un trattamento alternativo per eliminare il ferro in eccesso in assenza di trasfusioni.

Si preleva una piccola quantità di sangue periodicamente (ad es. ogni 4 settimane) per via endovenosa per eliminare il ferro. Il volume di sangue rimosso dipende dalla corporatura del paziente e dal livello di emoglobina basale, ma può essere pari a 50-300 ml. Prima della procedura di misurazione dell'emoglobina viene prelevato un campione di sangue. La flebotomia è sicura se il paziente non è stato sottoposto a trasfusione e se il livello di emoglobina è sufficientemente elevato da tollerare i prelievi di sangue.

### SUGGERIMENTO TERMINOLOGICO

**Chelazione** deriva dalla parola greca 'chele', che significa 'tenaglie', come ad es. le appendici a forma di pinza di un'aragosta o di un granchio, e suggerisce l'azione di afferrare o trattenere saldamente. I chelanti si legano ai metalli, tra cui il ferro, formando sostanze che possono essere facilmente eliminate dall'organismo.

## Terapia chelante

Chelante	Modalità di somministrazione	Monitoraggio*	Considerazioni
Deferoxamina	Infusione sotto la cute (sottocutanea) o in una vena	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test di funzionalità epatica e renale</li> <li>• Emocromo completo</li> <li>• Test dell'udito e della vista</li> </ul>	In generale scarsi effetti collaterali, anche se le prolungate infusioni quotidiane possono rendere impegnativa la compliance al trattamento.
Deferasirox	Orale – compresse, una compressa da sciogliere in acqua o formulazioni spray	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test di funzionalità epatica e renale</li> <li>• Emocromo completo</li> <li>• Misurazione della creatinina e clearance della creatinina</li> <li>• Monitoraggio di segni di ulcere gastrointestinali e/o emorragie</li> </ul>	Facile da assumere; spesso il chelante meglio tollerato.
Deferiprone	Orale – compresse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test dell'udito e della vista</li> <li>• Conta assoluta dei neutrofili (al basale e ogni settimana)**</li> <li>• Test di funzionalità epatica</li> <li>• Misurazione dei livelli di zinco</li> </ul>	Rischio di scarso numero di globuli bianchi, quindi di solito considerato soltanto quando la terapia chelante non è efficace o in pazienti con grave accumulo di ferro a livello cardiaco

\* Oltre al regolare monitoraggio della ferritina e/o alla risonanza magnetica per immagini (un tipo di scansione corporea).

\*\* I neutrofili sono un tipo di globuli bianchi che combatte le infezioni.

Nota: Questi farmaci presentano altri potenziali effetti collaterali, che dovrebbero essere esaminati in dettaglio con il proprio medico prima di iniziare il trattamento. Il monitoraggio può variare a seconda del centro.

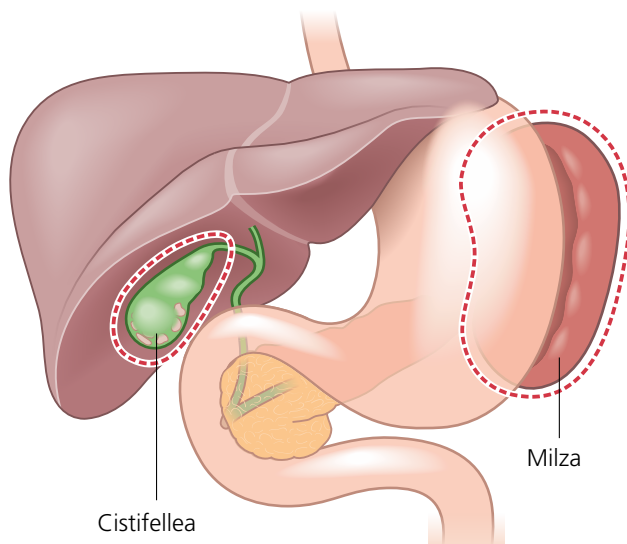
### ***I miei dubbi e le mie domande***

*Annoti in questo spazio tutto ciò che desidera chiedere al Suo medico sul trattamento del sovraccarico di ferro ...*

### **Asportazione della cistifellea (colecistectomia)**

I calcoli biliari possono essere associati a nausea o dolore addominale dopo i pasti e/o a complicanze se rimangono bloccati nelle vie biliari.

Permane il rischio di insorgenza di calcoli biliari dovuta a emolisi continuata. In tali circostanze, nel deficit di piruvato chinasi l'asportazione chirurgica della cistifellea è raccomandata in presenza di calcoli biliari.



Se sta considerando un intervento di splenectomia, dovrebbe sottoporsi a un'ecografia prima della procedura per accertare l'eventuale presenza di calcoli biliari. Anche qualora l'esame dia esito negativo, potrebbe comunque considerare la possibilità di sottoporsi a colecistectomia in contemporanea alla splenectomia, data la probabilità di insorgenza futura di calcoli biliari.

### Integratori vitaminici

Per produrre globuli rossi è necessario l'**acido folico**. Se la Sua conta reticolocitaria è elevata, è necessario verificare di disporre di sufficiente acido folico. A seconda della quantità di acido folico presente nella Sua dieta, potrebbe essere necessario assumere integratori di acido folico.

**Vitamina D/calcio.** Tenendo conto del rischio di diminuzione della densità ossea nei soggetti affetti da deficit di piruvato chinasi, può essere opportuno assumere integratori di vitamina D e di calcio per la salute delle ossa. Tale condizione dipende dalla quantità di vitamina D e calcio contenuta nella Sua dieta.

Anche l'attività fisica può aiutare a rafforzare le ossa. Se la densità ossea è molto bassa, il Suo medico può consigliarle altri trattamenti.

### NOTA PRECAUZIONALE

Poiché le persone affette da deficit di piruvato chinasi tendono ad accumulare ferro in eccesso, è necessario **evitare** di assumere integratori di ferro sotto forma di complessi multivitaminici o vitamine prenatali.

### VERO O FALSO?

Se il Suo trattamento del deficit di PK non prevede trasfusioni di sangue, non ha bisogno di sottoporsi a terapia chelante.

*Risposta: Falso*  
*Note: Anche se non si è mai sottoposto a trasfusioni di sangue, Lei potrebbe essere a rischio di accumulo di ferro in eccesso. Il sovraccarico di ferro non dipendente da trasfusione è comune nelle persone con deficit di piruvato chinasi (vedere pagina 20).*

## Di quale forma di monitoraggio potrei avere bisogno?

Il tipo e la frequenza dei test di monitoraggio nei pazienti affetti da deficit di PK variano da un individuo all'altro. Ad esempio, in caso di terapia ferrochelante (vedere pagina 30), Lei si dovrà sottoporre regolarmente a test di monitoraggio supplementari a seconda del tipo di chelazione in uso.

### Monitoraggio degli esami del sangue

Il Suo medico invierà un campione di sangue a un laboratorio per eseguire i seguenti esami.

Esame del sangue	Descrizione
Emocromo, conta reticolocitaria	A cadenza annuale e secondo necessità, per individuare eventuali sintomi di peggioramento dell'anemia
Bilirubina	A cadenza annuale e secondo necessità, per individuare eventuali sintomi di peggioramento dell'anemia e/o dell'ittero
Ferritina	A cadenza annuale per il monitoraggio del ferro o con maggiore frequenza in caso di terapia chelante o flebotomia per l'eliminazione del ferro
Vitamina D	A cadenza annuale per ottimizzare la salute delle ossa
Indagini virologiche (HIV, epatite A, B, C)	A cadenza annuale per individuare eventuali virus in pazienti sottoposti a trasfusioni
Valutazione ormonale	Gli individui con accumulo di ferro dovrebbero essere sottoposti a esami di controllo dei cambiamenti a livello ormonale, tra cui ormoni tiroidei e sessuali, nonché ad accertamento di eventuali segni di diabete

Nota: Il test dell'emoglobina A1c (HbA1c) utilizzato per lo screening del diabete non può essere utilizzato in pazienti con emolisi. Anziché gli esami per il diabete si dovrà eseguire un test diverso (ad es. l'analisi del livello di fruttosamina).

## Esami diagnostici per immagini

Per eseguire questi esami, il medico utilizzerà vari tipi di apparecchiature radiografiche per osservare organi e ossa.

Esame diagnostico per immagini	Descrizione
RMI (risonanza magnetica per immagini)	<p>A cadenza annuale per individuare l'eventuale sovraccarico di ferro a carico di fegato e cuore. La RMI non comporta nessuna esposizione a radiazioni. Poiché la risonanza magnetica richiede al paziente di rimanere immobile per un certo tempo, questo esame viene spesso rinviato fino a quando il bambino è in grado di rimanere fermo abbastanza a lungo senza sedazione.</p> <p>Alcuni medici raccomandano questo esame per tutti i casi di deficit di PK, mentre altri lo consigliano soltanto in presenza di livelli di ferritina superiori a una determinata soglia (ad es. ferritina &gt; 500 ng/mL).</p>
Scansione DEXA (assorbimetria a raggi X a doppia energia)	<p>A cadenza annuale per valutare la salute delle ossa. La scansione DEXA comporta una quantità di radiazioni simile a quella di una radiografia. Nella tarda adolescenza o nella prima età adulta è possibile registrare una lettura iniziale in base alla quale confrontare le letture future.</p>
Ecografia addominale	<p>Si esegue per individuare eventuali calcoli biliari e/o altre complicanze a carico della cistifellea. L'ecografia non comporta alcuna esposizione a radiazioni.</p> <p>Può essere eseguita sia di routine per lo screening, sia prima della splenectomia e in presenza di nuovi sintomi addominali, peggioramento dell'ittero e altri sintomi potenzialmente correlati alla colcolosi biliare.</p>
Ecocardiogramma (eco)	<p>Si esegue per valutare la funzionalità cardiaca e individuare eventuali segni di ipertensione polmonare.* L'ecocardiogramma va considerato nei soggetti a partire da 30 anni di età, nonché a qualsiasi età negli individui con sintomi indicativi di scarsa funzionalità cardiaca (cioè peggioramento dell'affanno).</p>

\* L'ipertensione polmonare è una forma di pressione arteriosa elevata che interessa le arterie polmonari e il lato destro del cuore.



## **Il mio monitoraggio**

*Annoti in questo spazio gli esami di monitoraggio che il Suo medico Le ha consigliato ...*

## **Situazioni particolari**

### **Deficit di piruvato chinasi nel feto e nel neonato**

Circa un quarto dei bambini con deficit di PK presenta complicanze prima o al momento della nascita, tra cui:

- problemi di crescita (ritardo nella crescita intrauterina)
- anemia in utero, condizione che richiede trasfusioni
- idrope (accumulo di liquido all'esterno degli organi a causa dell'anemia)
- parto pretermine.

Dopo la nascita, la maggior parte dei neonati con deficit di PK manifesta ittero ed emolisi, con conseguente necessità di fototerapia e/o trasfusioni semplici o exsanguinotrasfusione (vedere pagine 27-8).

Numerosi neonati con deficit di PK hanno sviluppato malattia epatica severa, che può portare a gravi complicanze.

## Deficit di piruvato chinasi in gravidanza

La gravidanza nelle donne con deficit di PK è associata a esiti positivi sia per la madre che per il bambino. Tuttavia, il grado di emolisi può peggiorare durante la gravidanza.

La maggior parte delle donne è sottoposta a trasfusioni durante la gravidanza o dopo il parto, anche se non ne aveva avuto bisogno prima di rimanere incinta. Attualmente non sono disponibili informazioni sufficienti sul deficit di PK durante la gravidanza per raccomandare una specifica soglia di emoglobina per la trasfusione.

Si raccomanda quindi un'assistenza multidisciplinare, composta da un ematologo e un ostetrico esperto di gravidanze ad alto rischio, prestando particolare attenzione alla crescita fetale al fine di definire la frequenza delle trasfusioni necessarie.

Normalmente, la madre fornisce al feto una quantità significativa di ferro durante la gravidanza, che aiuta a bilanciarne l'accumulo causato dalle trasfusioni. Tuttavia, le donne incinte con deficit di PK devono prestare attenzione a evitare di assumere vitamine prenatali contenenti ferro.

### **Le mie domande**

*Annoti in questo spazio qualsiasi ulteriore dubbio sulla Sua gravidanza o la salute di Suo figlio ...*

## Quando devo rivolgermi al mio medico?

Dovrebbe recarsi dal Suo medico una volta all'anno (o più frequentemente) per il monitoraggio e lo screening di routine. Dovrebbe rivolgersi al Suo medico anche se si manifesta una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- Peggioramento di stanchezza o pallore
- Significativo peggioramento dell'ittero
- Nuovo dolore addominale
- Insorgenza o peggioramento dell'affanno
- Febbre dopo splenectomia
- **Si tratta di un problema medico urgente per il quale dovrebbe essere visitato immediatamente dal Suo medico**
- Eventuali nuovi sintomi

E, naturalmente, deve contattare il Suo medico se ha **eventuali** domande sulla Sua malattia.

## Che cosa posso fare per essere d'aiuto a me stesso?

- Seguire un regime alimentare sano
- Svolgere attività fisica, se possibile
- Stare all'aperto
- Porre domande al medico; sostenere sé stesso/il proprio figlio.
- Considerare la possibilità di unirsi a un gruppo di pazienti e di incontrare altre persone affette da deficit di PK

### PARLARE CON ALTRE PERSONE

Su Facebook è presente un gruppo di pazienti estremamente attivo chiamato 'People with pyruvate kinase deficiency' (Persone con deficit di piruvato chinasi). Per iscriversi è necessario accedere a Facebook, cercare 'People with pyruvate kinase deficiency' e chiedere di unirsi al gruppo. Il gruppo è accessibile unicamente alle persone affette da deficit di PK e ai loro familiari. Su Facebook esiste anche un gruppo di pazienti francesi chiamato 'Déficit en Pyruvate Kinase'.

## Risorse utili

### Gruppo Deficit di piruvato chinasi

[pyruvatekinasedeficiency.com](http://pyruvatekinasedeficiency.com)

Sito web informativo creato e gestito da persone affette da deficit di PK.

### National Organization for Rare Diseases (NORD, Organizzazione nazionale per le malattie rare)

[rarediseases.org/rare-diseases/pyruvate-kinase-deficiency](http://rarediseases.org/rare-diseases/pyruvate-kinase-deficiency)

Organizzazione di sostegno per i pazienti, dedicata a individui affetti da malattie rare e alle organizzazioni che li assistono

### Genetic and Rare Diseases Information Center (Centro di informazione sulle malattie rare e genetiche)

[rarediseases.info.nih.gov/diseases/7514/pyruvate-kinase-deficiency](http://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7514/pyruvate-kinase-deficiency)

Informazioni sulle malattie rare o genetiche in inglese e spagnolo

### Fondazione olandese per le malattie rare del sangue

[bloedziekten.nl/pkd-en](http://bloedziekten.nl/pkd-en)

Utili informazioni sul deficit di piruvato chinasi. Include il gruppo di contatto per il deficit di PK (PKD): [bloedziekten.nl/pkd/pkd-contactgroep](http://bloedziekten.nl/pkd/pkd-contactgroep)

### Informazioni sugli studi clinici

[clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

Per un elenco degli studi clinici in corso e in fase di reclutamento, digitare *pyruvate kinase deficiency* (deficit di piruvato chinasi) nel riquadro 'Condition or disease' (condizione o malattia) sulla homepage e premere 'Search' (cerca). Prima di partecipare a uno studio, esamini i potenziali rischi e i possibili benefici con il Suo medico.

#### ***Ponga domande al Suo medico***

*Annoti in questo spazio qualsiasi altra domanda che desidera porre al Suo medico (ad es., esistono studi clinici sul deficit di piruvato chinasi dai quali potrei trarre beneficio? Quali sono le ricerche più recenti sul deficit di PK?)*

## Glossario

**Anemia emolitica:** riduzione del numero di globuli rossi o del livello di emoglobina causata dalla distruzione dei globuli rossi

**ATP:** adenosina trifosfato; molecola ad alta energia prodotta dalla glicolisi, utilizzata dai globuli rossi per generare energia

**Bilirubina:** sostanza rilasciata dai globuli rossi durante il processo di distruzione, che causa ittero cutaneo e ittero sclerale

**Calcoli biliari:** piccoli cristalli solidi che si formano nella cistifellea

**Capillari:** vasi sanguigni piccoli e sottili presenti nell'intero organismo

**Chirurgia laparoscopica:** chirurgia mininvasiva

**Crisi aplastica:** interruzione temporanea dell'intera produzione di nuovi globuli rossi

**Colecistectomia:** asportazione chirurgica della cistifellea

**Ematocrito:** volume dei globuli rossi nel sangue (espresso in percentuale)

**Emoglobina:** proteina presente nei globuli rossi che trasporta ossigeno nell'intero organismo

**Emolisi:** processo di distruzione dei globuli rossi

**Empoiesi:** produzione di globuli rossi

**Endovenoso:** in una vena

**Extramidollare:** all'esterno del midollo osseo

**Flebotomia:** prelievo di sangue dal corpo

**Glicolisi:** processo a più fasi in cui il glucosio (uno zucchero) viene convertito

in piruvato e ATP.

**Intramuscolare:** in un muscolo

**Ittero cutaneo:** colorazione giallastra della cute

**Ittero sclerale:** colorazione giallastra delle sclere degli occhi

**Kernittero:** danno al cervello e al sistema nervoso centrale dei neonati causato da livelli elevati di bilirubina

**Mutazione genetica:** cambiamento permanente della sequenza del DNA di un gene, con conseguente modifica delle istruzioni di tale gene necessarie per produrre una proteina (in questo caso la piruvato chinasi), che cessa di funzionare correttamente

**Piruvato:** importante molecola metabolica che rappresenta il prodotto finale della glicolisi

**Piruvato chinasi:** enzima che compie l'ultima fase della glicolisi, convertendo il fosfoenolpiruvato in piruvato e ATP

**Reticolociti:** globuli rossi giovani (non completamente maturi)

**Sistema biliare:** organi e condotti che producono e immagazzinano la bile (ad es. la cistifellea)

**Sovraccarico di ferro:** accumulo eccessivo di ferro nell'organismo

**Splenectomia:** asportazione chirurgica della milza

**Splenomegalia:** ingrossamento della milza

**Terapia chelante:** farmaci che eliminano il ferro in eccesso dal sangue legandosi ad esso e formando sostanze facilmente smaltibili dall'organismo



A cura di **Rachael Grace** MD MMSc  
Professore aggiunto di Pediatria, Harvard Medical School  
Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders  
Center  
Boston, Stati Uniti

© 2018 in questa edizione S. Karger Publishers Limited  
ISBN: 978-1-910797-91-4

### Domande all'autore

Quale ritiene sia l'aspetto più utile di questa pubblicazione? Cosa manca? Ha domande che non hanno ancora ricevuto risposta? La preghiamo di inviare le Sue domande o qualsiasi altro commento all'indirizzo [feedback@fastfacts.com](mailto:feedback@fastfacts.com): in questo modo potrà essere d'aiuto ai futuri lettori delle prossime edizioni. Grazie!

“Il deficit di piruvato chinasi è una malattia complessa e le informazioni qui presentate possono inizialmente sembrare un po' opprimenti. Le segua attentamente e le utilizzi per porre numerose domande. Nel tempo diventeranno un valido aiuto. Prima della pubblicazione ho condiviso questo materiale con i genitori di un bambino a cui era stato appena diagnosticato il deficit di piruvato chinasi.

L'hanno trovato estremamente utile. Anche le mie infermiere lo apprezzano!”

Bertil Glader, Professore di Pediatria (Ematologia/Oncologia) e  
direttore del Red Blood Cell Special Studies Laboratory,  
Stanford University School of Medicine, California, Stati Uniti

“Questa avvincente pubblicazione è ricca di informazioni e illustrazioni utili ed esplicative che rispondono a importanti domande spesso poste dai pazienti affetti da deficit di piruvato chinasi. La consiglio caldamente.”

Wilma Barcellini, Professore associato in Malattie del sangue, Oncologia e Reumatologia, Università di Milano, Italia

Sinceri ringraziamenti a tutti coloro che hanno partecipato alla revisione della presente pubblicazione, per il prezioso aiuto e supporto.