

# GUIDA PER COPPIE DI TALASSEMICI ETEROZIGOTI

(A CURA DELLA REGIONE LOMBARDIA)



Le informazioni fornite attraverso queste pagine, sono state tratte da un opuscolo pubblicato e curato dal Gruppo di Lavoro sulla Talassemia del Settore Sanità – Servizio Igiene Pubblica della Regione Lombardia, basandosi sul testo elaborato dalla Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) dal titolo “Counselling booklet for married couples of heterozygotes. Thalassemia and fetal diagnosis”.

## PREFAZIONE

La Talassemia è una delle malattie ereditarie a maggiore diffusione in Italia. Negli ultimi decenni sono drasticamente cambiati i tempi e le condizioni di vita dei malati talassemici per il continuo miglioramento dei protocolli terapeutici e la prospettiva per i prossimi anni è il progetto di guarigione della malattia.

La Talassemia è stata, però, anche un terreno sul quale si sono concretamente misurate le possibilità di incidere sulla realtà con interventi di carattere preventivo: la diagnosi tempestiva dell'eterozigote, la diffusione capillare delle informazioni e delle notizie inerenti la malattia tra la popolazione e gli operatori famigliari, la possibilità di disporre della diagnosi prenatale hanno drasticamente ridotto il numero dei nuovi nati effetti dalla malattia.

La Lombardia annovera tra i suoi operatori alcuni dei maggiori esperti a livello nazionale ed internazionale nel campo delle sindromi talassemiche che da anni concludono, nei rispettivi campi, una intensa attività di prevenzione, di terapia e di ricerca.

Il Settore Sanità della Giunta Regionale ha istituito fino al 1987 un gruppo di lavoro, in seno alla Commissione tecnico- Scientifica per il Piano Sangue e Plasma regionale, che ha promosso iniziative per la preparazione e la diffusione di materiale illustrativo e informativo nonché iniziative di aggiornamento per gli operatori delle strutture pubbliche e private della Regione.

Queste informazioni costituiscono uno dei risultati del gruppo di lavoro sulla Talassemia operante presso il Settore Sanità della Regione ed ha come obiettivo di fornire un contributo ad una adeguata informazione alle cosiddette “coppie a rischio”, quelle – cioè- costituite da soggetti entrambi portatori eterozigoti di talassemia, per consentire loro la massima consapevolezza nell'affrontare i problemi legati alla trasmissione ereditaria della malattia e alla sua prevenzione.

L'auspicio è che queste informazioni possano contribuire, per la loro parte, a fornire agli utenti specialisti ematologi ed al medico di famiglia, che consultano queste pagine, un supporto nella loro opera di counselling e alla coppia di soggetti eterozigoti uno strumento utile per decidere della loro vita famigliare con più serenità.

*L'Assessore alla Sanità  
della Regione Lombardia*

## TALASSEMIA E DIAGNOSI PRENATALE

Queste informazioni sono rivolte alle coppie di portatori (eterozigoti) di beta – talassemia per le quali esiste una probabilità su quattro (25%) di avere un figlio malato.

Chi dovesse leggere queste pagine è bene che sappia che in Italia oltre due milioni di persone sono portatrici di beta – talassemia, ed è perciò importante che ognuno faccia gli esami specifici per conoscere la propria condizione: non vi sono infatti sintomi o caratteristiche fisiche che possano farla sospettare.

### *La coppia di portatori*

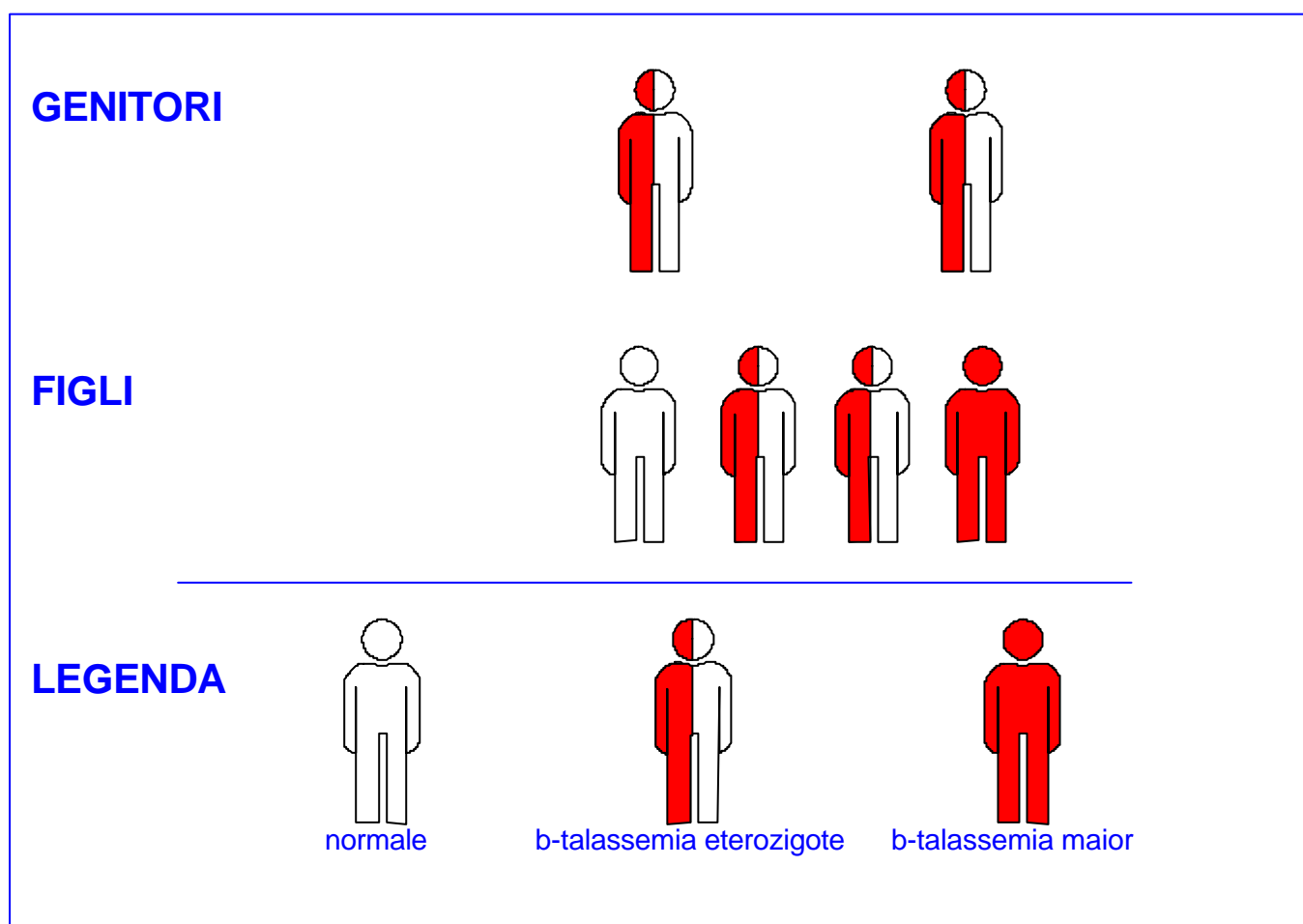
Nel caso di coppie portatori (eterozigoti), per ogni gravidanza esiste una probabilità su quattro (25%) che il figlio abbia la talassemia maior. Questo rischio è lo stesso per ogni gravidanza e non si può prevedere in quale gravidanza e con quale sequenza potranno nascere i figli malati.

Essere portatore significa che uno dei due “geni” che controllano la produzione dell’emoglobina nei globuli rossi è difettoso; siccome l’altro gene funziona bene, il portatore è una persona sana.

Quando un figlio viene concepito riceve un gene da ciascuno dei genitori: se i genitori sono portatori, può ricevere da ciascuno di loro o il gene normale o quello difettoso (vedi figura).

Se il figlio riceve i geni normali (uno da ciascun genitore) sarà normale.

Se riceve un gene normale e uno difettoso sarà un portatore, come i genitori.



**Figura** In caso di coppia di genitori entrambi con B- talassemia eterozigote, esistono le seguenti possibilità: 25% figli normali, 50% figli con B- talassemia eterozigote, 25% figli affetti da B- talassemia maior.

Se riceve tutti e due i geni difettosi (1 probabilità su quattro), non sarà capace di produrre abbastanza emoglobina per i suoi globuli rossi e avrà la talassemia maior, una grave forma di anemia.

Una volta al mese la madre produce una cellula – uovo, che può avere il gene normale o quello talassemico. Non si può prevedere con quale sequenza verranno prodotte. Il padre produce gli spermatozoi, metà dei quali hanno il gene normale, metà quello talassemico. Se la cellula – uovo normale è fecondata da uno spermatozoo normale, nascerà un figlio completamente normale; se è fecondata da uno spermatozoo talassemico, nascerà un figlio sano ma portatore di talassemia.

Se la cellula – uovo talassemica è fecondata da uno spermatozoo normale, si avrà ugualmente un figlio portatore eterozigote di talassemia; ma se la cellula – uovo talassemica si unirà con uno spermatozoo talassemico, allora nascerà un figlio con la talassemia maior.

## **Il bambino malato**

Quale sarà la vita di un bambino malato di talassemia maior?

Il bambino malato di talassemia è normale alla nascita e nei primi mesi di vita. Soltanto dopo circa il sesto mese inizia a mostrare i segni della malattia: è pallido, non mangia, dimagrisce, è irrequieto e sofferente. Se non viene curato, rimane pallido e debole e le sue ossa si deformano, dando un aspetto caratteristico della faccia; le braccia e le gambe diventano sottili, mentre la pancia diventa grossa per l'ingrandimento del fegato e della milza. Questo bambino, se non curato, morirà entro i primi anni di vita.

Oggi questi bambini possono essere curati con trasfusioni di sangue periodiche (una volta ogni mese circa).

Si deve anche prendere tutti i giorni una medicina che serve ad eliminare il ferro che si accumula nell'organismo in quantità eccessiva, soprattutto a causa delle ripetute trasfusioni di sangue; questa medicina viene iniettata sottocute con uno speciale apparecchio che va applicato per 8-10 ore al giorno, in genere di notte. Nessuna di queste è una cura definitiva, che si spera possa un giorno essere trovata, ma la terapia manterrà i bambini in buone condizioni il più a lungo possibile. Con queste cure i bambini malati possono diventare adulti, lavorare, sposarsi e avere figli.

Il trattamento è però fastidioso e procura molte sofferenze ai bambini ed ai loro genitori. Una possibilità di guarigione di questa malattia è oggi il trapianto di midollo. Questo intervento è possibile però solo per pochi bambini (circa il 30%) e soltanto quando è disponibile un donatore di midollo compatibile, che in genere è un fratello o, soltanto raramente, uno dei genitori. Se il trapianto si può fare, esso comporta comunque un rischio di mortalità (5%) e un rischio di rigetto (12-15%); nel 10% dei casi di riuscita del trapianto, può insorgere inoltre una grave malattia che si chiama rigetto verso l'ospite (GVHD).

## **Prevenzione**

### **Se la coppia è costituita da due portatori, come si può affrontare questo problema?**

Se una coppia di portatori vuole avere dei figli, può ricorrere alla scelta delle seguenti soluzioni:

- Essere informati del rischio ed accettare la possibilità di avere un figlio malato,
- Rinunciare di avere figli propri,
- Decidere di avere ugualmente figli propri e, per evitare che nascano malati, chiedere la diagnosi prenatale.

## **Che cos'è la diagnosi prenatale?**

Si può esaminare il bambino prima che nasca per sapere se sarà malato o no. Se fosse malato si può decidere di interrompere la gravidanza, altrimenti la gravidanza può seguire il suo corso normale.

Va ricordato che ci sono 3 probabilità su 4 che il bambino sia sano, per cui la maggior parte delle gravidanze continuano normalmente dopo l'esame. Vi sono coppie che, ricorrendo alla diagnosi prenatale ad ogni gravidanza, hanno oggi una famiglia di 3 o 4 bambini sani.

Vi sono due diversi modi di fare la diagnosi prenatale: la "biopsia dei villi coriali" o la "cordocentesi".

La scelta del tipo di esame dipende dal periodo della gravidanza al momento della osservazione e dal risultato di alcune indagini preliminari.

## **Che cos'è la biopsia dei villi coriali?**

Questo tipo di prelievo, che viene per brevità chiamato CVS, può essere eseguito in un periodo della gravidanza molto precoce, a partire dalla 10<sup>o</sup> settimana.

Per poter fare ricorso a questo tipo di indagine è però necessario sottoporsi ad un esame di sangue preliminare che serve a definire con precisione da quale variante di beta talassemia sono affetti i genitori. Negli ultimi anni è stato infatti dimostrato che esistono molte di queste varianti (mutazioni) e per poter stabilire se il feto è affetto o no dalla talassemia maggior è necessario conoscere in anticipo quale di esse è presente nei genitori.

Ancora oggi, nell'1% dei casi, non è possibile determinare la variante talassemica presente in uno dei genitori. Non si potrà allora ricorrere al CVS e sarà necessario aspettare qualche settimana per poter eseguire l'altro tipo di indagine possibile: la "cordocentesi".

Va sottolineato che gli accertamenti sul sangue dei genitori possono essere eseguiti anche prima di una gravidanza. In tal modo una coppia potrà conoscere in anticipo se, in caso di gravidanza, sarà possibile ricorrere al prelievo fetale più precoce (CVS)

## **Come si esegue il prelievo dei villi coriali?**

Vi sono due metodi di prelievo. Il primo prevede l'introduzione in utero, attraverso la parete addominale e sotto il controllo ecografico, di un ago sottile ed il prelievo di un piccolo campione di tessuto dal margine della placenta. Il secondo metodo, usato raramente, consiste nell'introduzione di un catetere di plastica molto sottile per via vaginale e nel prelievo dei villi.

## **Come si esamina il tessuto ?**

I tessuti sono costituiti da molte piccole cellule. La parte più importante di ogni cellula si chiama nucleo. Ogni nucleo contiene una sostanza chiamata DNA, che determina tutte le caratteristiche che si ereditano dai genitori, come ad esempio il colore degli occhi e dei capelli, la forma del naso e il tipo di emoglobina.

Si può estrarre il DNA dal feto dal tessuto placentare e studiarne la parte che ci interessa. Per sapere se il feto è affetto da talassemia maggior si andrà a vedere se esso ha ereditato entrambe le varianti che avevamo in precedenza dimostrato nei genitori.

Il risultato dell'esame è pronto in circa 8-10 giorni.

## **Il risultato dell'esame del tessuto è sicuro?**

L'esame è molto accurato ed i metodi usati oggi in laboratorio sono da ritenersi di grande affidabilità e sicurezza: il rischio di errore è inferiore all'1%.

## **L'esame comporta de rischi?**

Il rischio per la donna legato al prelievo è praticamente assente. Il rischio di abortire per donne che si sono sottoposte a CVS è dell'1-2% circa superiore a quello comunemente osservato nello stesso periodo gravidico.

## **Che cos'è la cordocentesi?**

Questo tipo di prelievo si può fare in un periodo della gravidanza compreso tra la 8<sup>o</sup> e la 22<sup>o</sup> settimana; come già accennato in precedenza, è oggi riservato ai casi in cui non è possibile ricorrere al CVS o perché non è stata identificata la variante talassemica presente in uno dei genitori o perché la coppia è arrivata troppo tardi alla osservazione del Centro di Diagnosi prenatale. Il ginecologo preleva sotto controllo ecografico alcune gocce di sangue dal cordone ombelicale con un ago molto sottile che non viene a contatto con il feto. I risultati saranno pronti in 1-3 giorni.

## **Come si esamina il sangue fetale**

L'esame evidenzia nel sangue del feto due diversi tipi di emoglobina: l'emoglobina adulta (denominata HbA) e l'emoglobina fetale (HbF).

Il feto nell'utero ed il neonato nei primi mesi di vita, hanno soprattutto emoglobina fetale. A circa 6 mesi di vita l'emoglobina fetale scompare ed è sostituita dall'emoglobina adulta.

Nell'utero, il feto normale produce emoglobina adulta (2,5-5%). Il feto con talassemia maggior produce ancor meno (inferiore al 2%). Per rilevare durante la gravidanza se un feto è affetto da talassemia maggior, si determina la quantità di emoglobina adulta presente.

## **Il risultato dell'esame è sicuro?**

Talvolta i livelli di HbA del feto risultano intermedi tra quelli del soggetto eterozigote e quelli dell'affetto da talassemia maggior. In questi casi si può rendere necessario ripetere l'esame a breve distanza di tempo. Se anche dopo il secondo controllo il risultato dovesse rimanere dubbio, sarà praticamente impossibile arrivare ad una sicura conclusione diagnostica. Questa evenienza si verifica in meno dell'1% dei casi.

## **L'esame comporta qualche rischio?**

Il rischio per la donna legato al prelievo è praticamente assente. Talvolta però la procedura rende irritabile l'utero e può provocare contrazioni, che si arrestano di solito col trattamento. In circa il 4% dei casi si può verificare un aborto spontaneo, soprattutto a distanza di pochi giorni, e, talvolta, a distanza di alcune settimane dall'esame.

## **SE AVETE INTENZIONE DI AVERE UN FIGLIO**

*e pensate di fare la diagnosi prenatale per vedere se è affetto da talassemia maior, Vi preghiamo di venire al più presto possibile a fare l'esame del sangue.*

*Come già spiegato nelle pagine precedenti, ciò serve per stabilire se nel Vostro caso sarà possibile ricorrere alla tecnica più precoce di indagine sul feto (CVS) o se sarà necessario aspettare qualche settimana di più (cordocentesi).*

*Se siete già in gravidanza e desiderate fare un esame del feto, contattate i medici specialisti in questo campo. Essi saranno in grado di fornirvi accurate informazioni.*

*In Lombardia potete rivolgervi in ogni caso al:*

*Laboratorio di ricerche cliniche  
Degli Istituti Clinici di Perfezionamento  
Via S. Barnaba. 8 – 20122 Milano  
Tel. 02/57.99.24.24, oppure 57.99.24.33.*