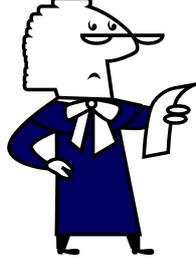




Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



E-MAGAZINE-6



La salute riproduttiva nella talassemia

1



E-MAGAZINE-6



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



I progressi nella cura della talassemia major (TM) attraverso la terapia trasfusionale e ferrochelante ottimale hanno determinato un aumento della sopravvivenza dei pazienti fino all'età adulta. Al tempo stesso la qualità di vita dei pazienti è migliorata notevolmente, e le aspettative di avere una famiglia è in continua crescita.

Nonostante ciò, il ritardo puberale e l'ipogonadismo continuano a rappresentare le più comuni complicanze endocrine indotte dal sovraccarico di ferro, secondario alle ripetute trasfusioni, soprattutto nei pazienti non ben chelati o con scarsa compliance alla terapia chelante.

Le cellule gonadotrope ipofisarie sono particolarmente sensibili all'accumulo di ferro, con conseguente ipogonadismo ipogonadotropo e ritardo di sviluppo puberale. Nella maggior parte dei pazienti le gonadi sono potenzialmente responsive alle gonadotropine, anche se può essere presente un danno anche a livello delle gonadi, da sovraccarico di ferro e da meccanismi multifattoriali.

2



E-MAGAZINE-6



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Oltre al sovraccarico di ferro ed al conseguente danno tissutale altri fattori giocano un ruolo spesso non secondario nella genesi delle alterazioni endocrine nella talassemia: l'anemia cronica con conseguente ipossia tissutale, riscontrabile in alcuni Paesi ove la trasfusioni vengono praticate solo saltuariamente, l'epatopatia secondaria al sovraccarico di ferro o legata ad epatiti croniche da infezione virale, i fattori nutrizionali, la carenza di zinco e le complicanze endocrine associate all'ipogonadismo.

3

Oltre il 50% delle pazienti con TM presente amenorrea primaria o secondaria a ipogonadismo ipogonadotropo (HH), particolarmente in caso di insufficiente ferro-chelazione; le rimanenti possono andare incontro, nel tempo, ad amenorrea secondaria, per alterata funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.



E-MAGAZINE-6

I maschi possono presentare pubertà ritardata o arresto di sviluppo puberale; i pazienti adulti presentano frequentemente ipogonadismo con carenza di testosterone e anomalie seminali fino all'azoospermia (Figure 1).

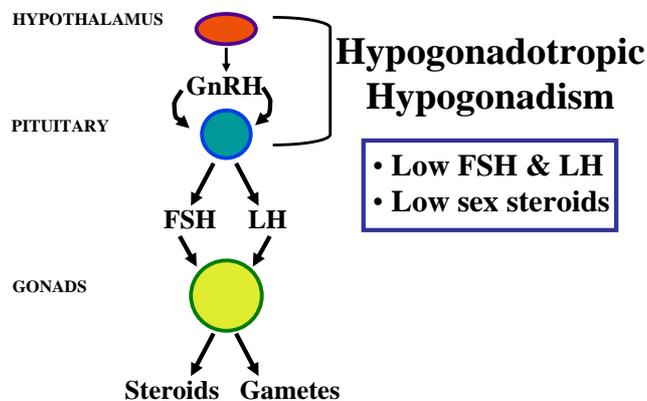


Figure 1. Effetti dell'accumulo di ferro sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

Il trattamento del ritardo o dell'arresto della pubertà, e dell'ipogonadismo ipogonadotropo dipende da vari fattori come l'età, la gravità del sovraccarico di ferro, il danno dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade, la malattia cronica



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



epatica, e la presenza di problemi psicologici correlati all'ipogonadismo.

È importante, pertanto, la collaborazione tra gli endocrinologi e gli altri medici

specialisti. Lo sviluppo puberale viene indotto, nella gran parte dei pazienti, mediante l'impiego di steroidi a basse dosi. Occorre considerare che il trattamento delle alterazioni puberali presenta delle problematiche complesse a causa delle molteplici complicanze associate e, pertanto, ogni paziente deve essere valutato individualmente.

5

Aspetti riproduttivi nelle femmine

Le donne con talassemia possono portare a termine una gravidanza. Tuttavia, la decisione di concepire un bambino, dovrebbe essere considerata con attenzione dalla coppia insieme al talassemologo. Le ragazze con TM, che presentano amenorrea primaria o secondaria, hanno bisogno di specifico trattamento ormonale per stimolare la produzione ovarica e indurre l'ovulazione.



Our fight will endure until there's a cure



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Le opzioni per la fertilità dipendono da due fattori: lo stato di portatore del partner, e l'entità del danno dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Consulenza prima della gravidanza

Prima di iniziare il trattamento per la fertilità è importante che le pazienti e i loro partner effettuino la consulenza pre-gravidanza, che ha 3 scopi principali:

- (a) valutazione della eleggibilità,
- (b) revisione dei trattamenti in corso prima della gravidanza e
- (c) discussione tra medici, pazienti e partner, dei rischi associati alla fertilità indotta e alla gravidanza.

6

Valutazione della eleggibilità

Vi sono 3 fattori importanti che devono essere accuratamente considerati prima di



Our fight will endure until there's a cure



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



**intraprendere una gravidanza: la presenza di una:
insufficienza cardiaca, disfunzione epatica e
trasmissione verticale di virus.**

**1. La maggior parte delle indagini cardiologiche non
invasive, non sono in grado di evidenziare
precocemente il sovraccarico di ferro a livello
cardiaco. È stata recentemente sviluppata una
tecnica di Risonanza Magnetica (RM) modificata
utilizzando misurazioni con gradiente T2* per
quantificare i livelli di ferro.**

**2. La funzione epatica deve essere valutata con test
biochimici, e il sovraccarico con la RM.**

**3. Tutte le pazienti dovrebbero essere sottoposte a
screening per: HIV, Epatite B, patite C e Rosolia.**

**E' opportuno effettuare la vaccinazione anti rosolia
nelle ragazze per assicurare l'immunità prima della
gravidanza. Le pazienti HCV positive dovrebbero**

7



Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-6



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



effettuare un trattamento antivirale per negativizzare HCV-RNA, prima della gravidanza.

Le pazienti dovrebbero anche effettuare lo screening per diabete, funzione tiroidea, e anticorpi acquisiti anti GR.

Entrambi i partner devono effettuare lo screening per le emoglobinopatie.

Rivalutazione delle terapie

- È necessario rivalutare la terapia in atto e fornire alle pazienti consigli sulla dieta, sul fumo e alcool, e sulla opportunità di iniziare la supplementazione con acido folico, calcio e vitamina D.
- La ferrochelazione deve essere sospesa.
- La terapia ormonale sostitutiva deve essere sospesa almeno 4–6 settimane prima dell'induzione della gametogenesi.
- I bifosfonati sono controindicati durante la gravidanza e l'allattamento, poichè in questi periodi vi è un bilancio di calcio considerevolmente negativo. È pertanto necessario, assicurare un adeguato apporto di

8



calcio e di vitamina D prima e durante la gravidanza.

- Le pazienti ipotiroidee in trattamento con L-tiroxina devono incrementare le dosi per garantire la condizione eutiroidea.

Induzione della ovulazione

L'induzione dell'ovulazione dovrebbe essere effettuata solo da specialisti della medicina riproduttiva, secondo le linee guida della Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) (Figura 2)

9

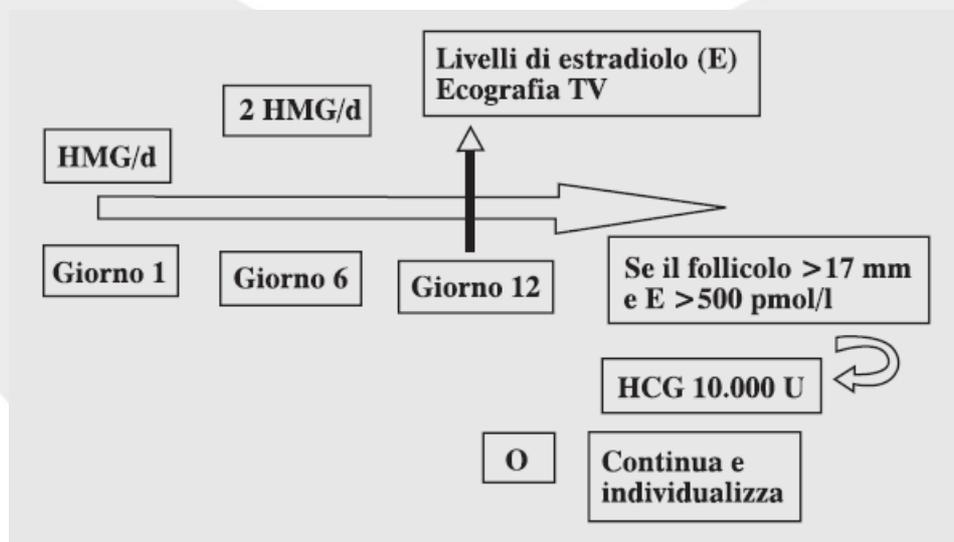


Figura 2. Protocollo di induzione dell'ovulazione



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Gestione clinica della gravidanza

- Una volta che la gravidanza è confermata, la paziente deve essere seguita da una equipe multidisciplinare composta da ostetrico, ematologo ed endocrinologo.
- La paziente deve essere informata che sebbene la gravidanza sia ad alto rischio il risultato è di solito favorevole. Il rischio principale per la madre è rappresentato dalle complicanze cardiache, che possono essere limitate assicurando una funzione cardiaca ottimale prima della gravidanza. Se la funzione cardiaca peggiora durante la gravidanza, la desferrioxanina (DFO) può essere somministrata con cautela, poichè la teratogenicità della DFO è dubbia. Riguardo i ferrochelanti orali, mancano dati definitivi sulla fetotossicità.

10





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Rischi associati alla gravidanza

- Tutte le pazienti devono sapere che la gravidanza non altera la storia naturale della talassemia. Se la gravidanza è seguita da un gruppo multidisciplinare l'esito è di solito favorevole, con un lieve incremento dell'incidenza di ritardo di crescita intrauterina.
- I rischi di complicanze connesse alla gravidanza, come emorragie, prima del parto e preeclampsia nella talassemia sono sovrapponibili a quelli della popolazione generale. Lo scopo dell'incremento trasfusionale durante la gravidanza è quello di mantenere la concentrazione di emoglobina pretrasfusionale intorno a 10 g/dL.
- La ferritina sierica, durante la gravidanza, aumenta in genere del 10%.

11

Il parto e l'allattamento

- Per quanto riguarda il tipo di parto, se la gravidanza non è complicata si può procedere mediante parto spontaneo. Ma, circa l'80% delle





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



donne con talassemia necessita del parto cesareo (PC) a causa dell'alta incidenza di sproporzione cefalo-pelvica, dovuta alla bassa statura e all'alterazione scheletrica delle pazienti, associata a crescita fetale normale.

- Dopo il parto, può essere ripreso DFO ma non gli altri chelanti orali. L'allattamento deve essere incoraggiato in tutti i casi tranne in quelli che sono HCV-RNA positivi e/o HBsAg positivi a causa del rischio di trasmissione dell'infezione attraverso l'allattamento.
- Supplementi con calcio e vitamina D devono essere somministrati durante l'allattamento, mentre la terapia con bifosfonati per l'osteoporosi deve essere ripresa alla fine dell'allattamento.

12

Aspetti riproduttivi nei maschi

L'ipogonadismo viene definito nei maschi quando è presente l'assenza dell'aumento del volume testicolare (meno di 4 ml).

L'arresto della pubertà è una complicanza relativamente frequente nei pazienti con



Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-6



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



TM che hanno un accumulo di ferro moderato/grave ed è caratterizzato dall'assenza di progressione puberale nell'arco di un anno o più. In questo caso, il volume testicolare si arresta a 6-8 ml. In queste condizioni la velocità di crescita annuale è ridotta in maniera marcata o è completamente assente.

Induzione della spermatogenesi

L'induzione della spermatogenesi nei pazienti con talassemia è più difficile rispetto all'induzione dell'ovulazione nelle femmine, con una percentuale di successo del 10–15% in quelli con sovraccarico di ferro da moderato a grave.

Nella **figura 3** viene riportato uno schema di induzione della spermatogenesi e nella **tabella 2** i parametri seminali (5° percentile) nell'adulto.

13



Our fight will endure until there's a cure

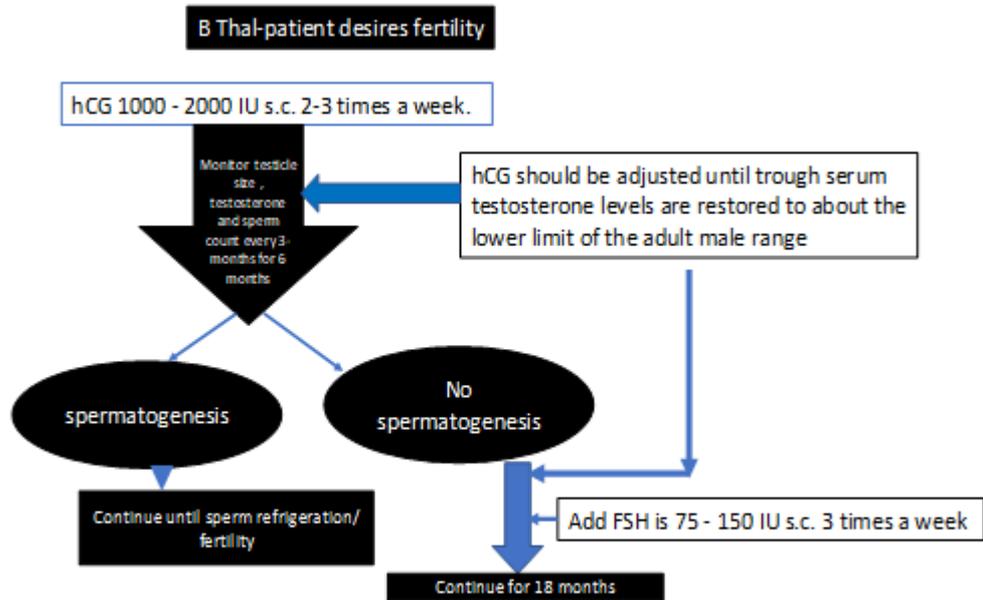


Figura 3. Schema di induzione della spermatogenesi

Volume > 1.5 mL
Sperm concentration > 15 million/mL
Total sperm count per ejaculate 39 million
Total sperm motility > 40 %
Sperm progressive motility > 32 %
Normal morphology ≥ 4%
White blood cells < 1 million/mL

Tabella 1. Parametri seminali (5° percentile) nell' adulto



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Le nuove tecniche di micromanipolazione come l'iniezione di sperma intracitoplasmatico (ICSI) ha aumentato la percentuale di concepimenti, anche nei pazienti con oligo e astenospermia. Pertanto, lo sperma dovrebbe essere criopreservato in tutti i soggetti, eccetto in caso di azoospermia, per preservare meglio la fertilità e le opportunità di concepimento.

La recente letteratura sui danni del DNA spermatico nei pazienti con talassemia accresce dubbi circa i rischi mutageni in questi individui, specialmente dopo ICSI, poichè la barriera naturale protettiva contro la selezione dei gameti durante la fertilizzazione è perduta.

15

Conclusioni

In conclusione, nonostante la presenza di un HH, nella maggior parte dei pazienti con TM la funzione gonadica è di solito e integra. Pertanto, la fertilità soprattutto nelle femmine è mantenuta.



Our fight will endure until there's a cure



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



L'ovulazione nelle femmine e la spermatogenesi nei maschi possono essere indotte dalla terapia con gonadotropine esogene by-passando l'asse ipotalamo-ipofisi. Anche altri disordini endocrini, come diabete ed ipotiroidismo, possono influenzare il risultato del trattamento della fertilità e necessitano di terapia appropriata.

È essenziale pianificare la gravidanza sia spontanea che indotta poiché le gravidanze sono ad alto rischio per la madre e per il bambino. Comunque questi rischi possono essere ridotti con la consulenza pre-gravidanza con l'ematologo, lo specialista della medicina riproduttiva, il cardiologo e l'ostetrico.

16



E-MAGAZINE-6