

Università degli Studi di Macerata
Facoltà di Scienze della Formazione
Anno Accademico 2010 - 2011
Pediatria preventiva e sociale

**PATOLOGIA
MALFORMATIVA PRINCIPI
DI GENETICA
MALATTIE EREDITARIE**

PATOLOGIA MALFORMATIVA

Dimensione del problema

Ogni 1000 gravidanze 20-30 presentano una patologia malformativa maggiore;

Si può ritenere che un numero quasi uguale sia portatore di una malformazione che si manifesterà nei mesi o negli anni successivi alla nascita

Difetti congeniti o Malformazioni

I difetti congeniti comprendono tutte quelle alterazioni della struttura o della funzione di uno o più organi che si sono determinate prima della nascita, al momento del concepimento o durante la vita embrio-fetale.

Es: talassemia, fibrosi cistica, acondroplasia, distrofia muscolare, sindrome di Down, cardiopatie congenite, spina bifida, assenza della mano, piede torto, labbro leporino, ecc.

MALFORMAZIONI CONGENITE

Nelle malformazioni propriamente dette l'anomalia si è prodotta per un **disturbo della morfogenesi embrionale**

Più spesso si tratta di un **arresto del processo di sviluppo**, cioè di una incompleta morfogenesi. La malformazione in questi casi richiama una tappa della normale morfogenesi, e può essere dovuta ad un mancato o incompleto sviluppo di un organo (aplasia o ipoplasia), a incompleta chiusura (labiopalatoschisi, pervietà settali, spina bifida), a mancata o incompleta migrazione cellulare (ectopia tiroidea), a mancata regressione di tessuti o strutture embrionali (sindattilia cutanea o diverticolo di Meckel)

MALFORMAZIONI CONGENITE

POICHE' IL PROCESSO MORFOLOGICO SEGUE TEMPI MOLTO PRECISI E' POSSIBILE DATARE L'EPOCA DI INSORGENZA DELLE VARIE MALFORMAZIONI CONGENITE, O PIU' ESATTAMENTE CONOSCERE L'ETA' DI INSORGENZA OLTRE LA QUALE E' IMPOSSIBILE CHE UNA DATA MALFORMAZIONE SI PRODUCA PER LA SEMPLICE RAGIONE CHE L'ORGANO O LA STRUTTURA INTERESSATA SONO A QUELL'EPOCA GIA' COMPLETAMENTE FORMATI

MALFORMAZIONI CONGENITE

- ESAMINANDO IL COSIDDETTO CALENDARIO EMBRIOLOGICO E' POSSIBILE STABILIRE CHE LA MAGGIOR PARTE DELLE MALFORMAZIONI MAGGIORI INSORGONO ENTRO L'8° SETTIMANA DOPO IL CONCEPIMENTO
- UN ERRORE DELL'EMBRIOGENESI PRIMA DEL 23° GIORNO PROVOCA IN GENERALE MALFORMAZIONI INCOPATIBILI CON LA VITA, MENTRE DOPO LA 8° SETTIMANA SOLO POCHI ORGANI DEVONO COMPLETARE LA MORFOGENESI, TRA CUI L'ENCEFALO

TERATOLOGIA CLINICA

E' LA BRANCA CHE SI OCCUPA DEI FATTORI ESTERNI ALLO SVILUPPO ALLO SVILUPPO EMBRIO-FETALE CHE NE POSSONO ALTERARE IL NORMALE DECORSO DI SVILUPPO E MATURAZIONE.

TERATOGENO, QUINDI, E' QUALSIASI AGENTE ESTERNO ALL'EMBRIONE IN GRADO DI INDURRE, UN'ALTERAZIONE STRUTTURALE O FUNZIONALE, DELLO SVILUPPO EMBRIO FETALE, COMPRESO UN RIDOTTO ACCRESCIMENTO

AGENTI TERATOGENI CHE POSSONO CAUSARE MALFORMAZIONI

- *Abitudini nocive materne:* Abuso di alcool, fumo, cocaina, marijuana
- *Terapie farmacologiche:* ac. Retinoico, androgeni, antitumorali, antiepilettici
- *Terapie non farmacologiche:* radioterapia
- *Condizioni ambientali nocive:* carenza di iodio, pb, mercurio
- *Malattie materne:* diabete ID, LES,
- *Agenti infettivi:* CMV, Herpes virus, Toxoplasma, Rosolia congenita

Malformazioni o difetti congeniti

- Ogni anno, in Italia, nascono circa **28.000** bambini con malformazioni o difetti congeniti.
- **Quasi il 5%** muore nel primo anno di vita.
- **Quasi il 30%** vivrà, ma con gravi disabilità fisiche e psichiche permanenti.
- Tutti gli altri avranno bisogno di interventi medici e chirurgici e di frequenti ricoveri in ospedali nell'arco della loro vita.

Effetti sulla salute dei difetti congeniti

Ogni difetto congenito ha una sua specifica conseguenza sulla salute.

Alcuni sono all'origine di un'alterazione anatomica degli organi (ad esempio, le malformazioni cardiache).

Altri di un'alterazione funzionale (ritardi mentali)

Altri ancora sono causa di una disfunzione nello sviluppo corporeo (bassa statura).

In circa un quinto dei casi, nello stesso bambino sono presenti due o più difetti, che danno luogo a situazioni complesse, chiamate dagli specialisti **sindromi congenite**.

Effetti sulla salute dei difetti congeniti

- Di difetti o sindromi ne esiste un gran numero, circa 5.000, e gli specialisti ogni anno scoprono nuove patologie.
- Molti sono rarissimi, ma, considerati tutti insieme, hanno un'incidenza di almeno 1 su 20 nati: ciò significa che, soltanto in Italia, ogni anno vedono la luce circa 28.000 bambini con un'anomalia congenita.

Prevenzione della patologia prenatale

DA CAUSE GENETICHE

Da cause esogene

Infezioni

Farmaci

Sostanze voluttuarie

Radiazioni ionizzanti

Inquinamento ambientale

Condizioni materne

Trasmissione ereditaria di caratteri genetici anormali

- E' provocata da uno o da entrambi i genitori che, pur essendo sani nella maggior parte dei casi, possono avere un gene o un insieme di geni anomalo, o un'anomalia cromosomica detta bilanciata.
- In alcuni casi il problema può essere evidenziato prima di iniziare la gravidanza.

Nuove mutazioni genetiche

- Si tratta di alterazioni del materiale genetico, ossia di anomalie cromosomiche o di singoli geni, che di solito si verificano nelle cellule riproduttive di genitori assolutamente sani.
- Sono eventi del tutto accidentali ed imprevedibili. Sappiamo che alcune di queste anomalie cromosomiche aumentano progressivamente di frequenza con l'avanzare dell'età materna.

Azione di un fattore ambientale o materno

Interviene un elemento che altera lo sviluppo embrio-fetale.

- Virus della rosolia, di quello dell'AIDS, del citomegalovirus, del toxoplasma,
- Farmaci (antiepilettici)
- Sostanze tossiche (alcool, cocaina etc)
- Malattie materne(diabete ,lupus)

GENETICA: GLOSSARIO

- **Genoma** : è l'insieme di tutto il materiale genico di ogni singola cellula; consiste in circa 100.000 geni
- **Gene**: è l'unità fondamentale, fisica e funzionale dell'eredità che trasmette le informazioni da una generazione a quella successiva. Un gene occupa una posizione definita e fissa, detta **locus**, in una parte di un particolare cromosoma.
- **Cromosoma**. È la struttura in cui si condensa il DNA nel corso della divisione cellulare, presenti nel nucleo delle cellule in 23 coppie sia da parte materna che paterna
- **DNA**: è la molecola depositaria dei caratteri ereditari, contenuta nei cromosomi del nucleo e nei mitocondri. Esso è disposto in modo da formare una catena a doppia elica, formata da desossiriboso legato a basi azotate

GENETICA: GLOSSARIO

Locus genico: è la sede di un gene specifico in un determinato cromosoma; poichè i cromosomi sono doppiamente rappresentati (materni e paterni) di norma su un cromosoma della coppia è presente uno stesso gene, cioè un gene omologo.

Alleli: I geni dei loci omologhi sono detti **alleli**: un allele è quindi un gene situato in in loci corrispondenti di cromosomi omologhi

Elementi di genetica

Il patrimonio genetico umano è costituito da circa 100.000 geni che sono piccoli segmenti di acido desossiribonucleico (DNA) che portano l'informazione per la sintesi delle proteine.

I geni sono disposti lungo i cromosomi, nel nucleo cellulare.

Nell'uomo le cellule somatiche contengono 46 cromosomi, disposti in 23 coppie: 22 coppie di autosomi trasmettono i caratteri fisici e psichici; 1 coppia di cromosomi sessuali (XY nel maschio, XX nella femmina) per la trasmissione del sesso e dei caratteri sessuali.

Le cellule somatiche si dividono per mitosi dando luogo a due cellule figlie il cui corredo cromosomico è uguale a quello della cellula madre.

Elementi di genetica

Le cellule sessuali (spermatozoo e ovulo) hanno 23 cromosomi (corredo dimezzato).

Tale riduzione avviene attraverso un processo di suddivisione detto meiosi, caratteristico delle cellule sessuali.

Al momento della fecondazione, dall'unione dello spermatozoo con l'ovulo, si ricostituisce, nell'ovulo fecondato, il numero di 46 cromosomi 23 di origine paterna e 23 di origine materna.

Elementi di genetica

I **geni** sono disposti lungo i cromosomi, occupando ciascuno un sito specifico denominato **locus**.

Ogni **gene** è rappresentato da **due alleli**, posti su loci omologhi dei due cromosomi che costituiscono le singole coppie.

Omozigote è un soggetto che possiede alleli identici per lo stesso gene.

Eterozigote è un soggetto che possiede alleli diversi per lo stesso gene.

Elementi di genetica

Allele dominante: nell'eterozigote esprime l'informazione che contiene (l'allele omologo è recessivo).

Allele recessivo: per manifestarsi deve essere allo stato omozigote, deve perciò essere presente in ambedue i cromosomi della coppia. I soggetti con alleli recessivi (di un carattere o di una malattia) sono detti portatori (ad esempio portatori sani del gene caratteristico di una malattia).

Gene autosomico: gene contenuto negli autosomi.

Gene legato al sesso: si trova nei cromosomi sessuali, per lo più nella X per cui è anche definito legato alla X.

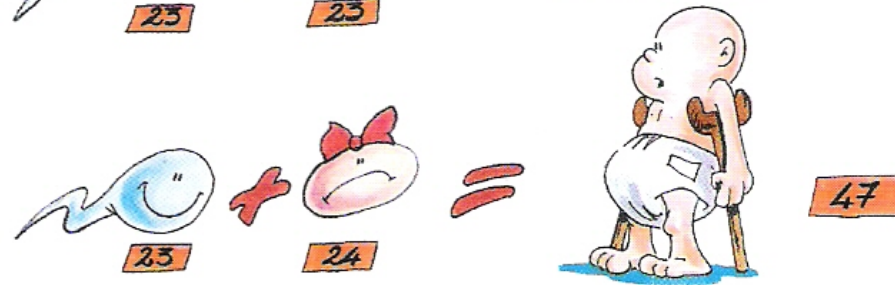
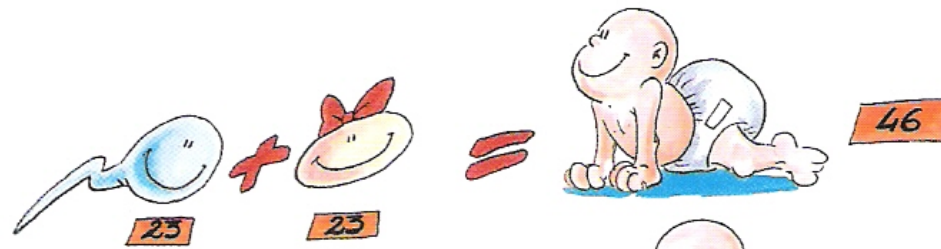
Le mutazioni

- I geni sono piccoli segmenti di acido desossiribonucleico (DNA) che portano l'informazione per la sintesi delle proteine.
- Durante i processi di trascrizione e di sintesi del DNA sono possibili errori della sequenza delle basi del DNA noti come mutazioni.
- Le mutazioni della sequenza di basi del DNA sono responsabili dei difetti della struttura delle proteine che si manifestano come malattie ereditarie.
- Nel corso dell'evoluzione le mutazioni sono state anche uno strumento dell'adattamento evolutivo che hanno contribuito a selezionare individui dotati di variazioni geniche vantaggiose in grado di resistere meglio all'ambiente

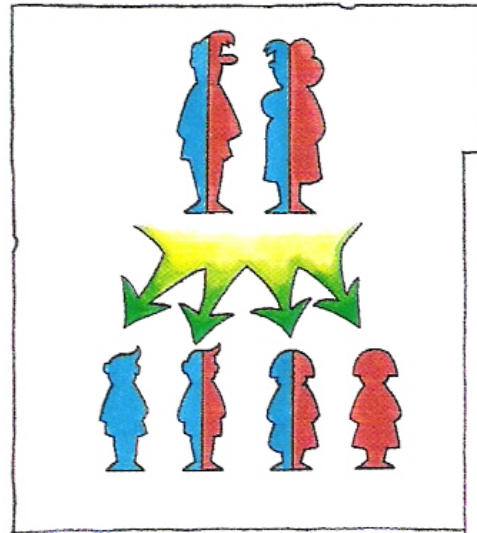
Malattie genetiche

- Le malattie genetiche sono provocate da *alterazioni stabili e trasmissibili* sia *qualitative* che *quantitative* del materiale genetico individuale; vengono distinte in tre categorie:

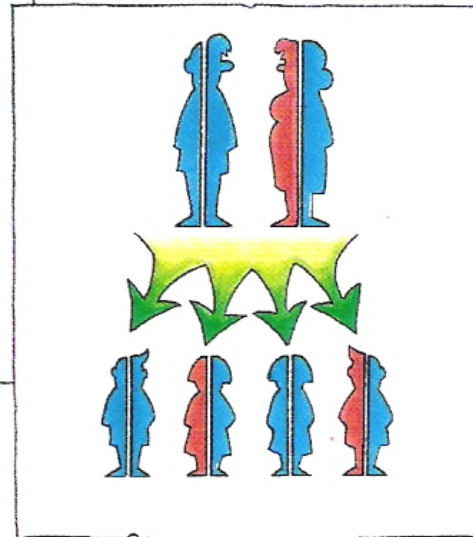
1. Malattie monogeniche
2. Malattie genetiche multifattoriali
3. Malattie genetiche da anomalia cromosomica (di numero o di struttura)



MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE



MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI



Malattie monogeniche

Sono dovute ad alterazioni di un singolo gene.

Si distinguono in:

1. **Autosomiche**: il gene che le determina è situato negli autosomi, e possono essere ulteriormente suddivise in **dominanti** e **recessive**
2. **Legate al sesso**: il gene si trova sui cromosomi sessuali.

Malattie autosomiche dominanti

Le manifestazioni cliniche dipendono da un gene che, essendo dominante, si esprime sia allo stato di eterozigote che di omozigote.

Esse presentano le seguenti caratteristiche (Fig. 3.1):

- ogni individuo malato ha uno dei due genitori affetti;
- non esiste il salto di generazione perché il portatore è automaticamente malato;
- i figli sono colpiti nel 50% dei casi;
- l'età di comparsa della malattia è in genere tardiva; c'è inoltre una estrema variabilità delle manifestazioni cliniche.

Alcune malattie autosomiche dominanti sono l'acondroplasia, la sferocitosi, la osteogenesi imperfetta, la sclerosi tuberosa, ecc..

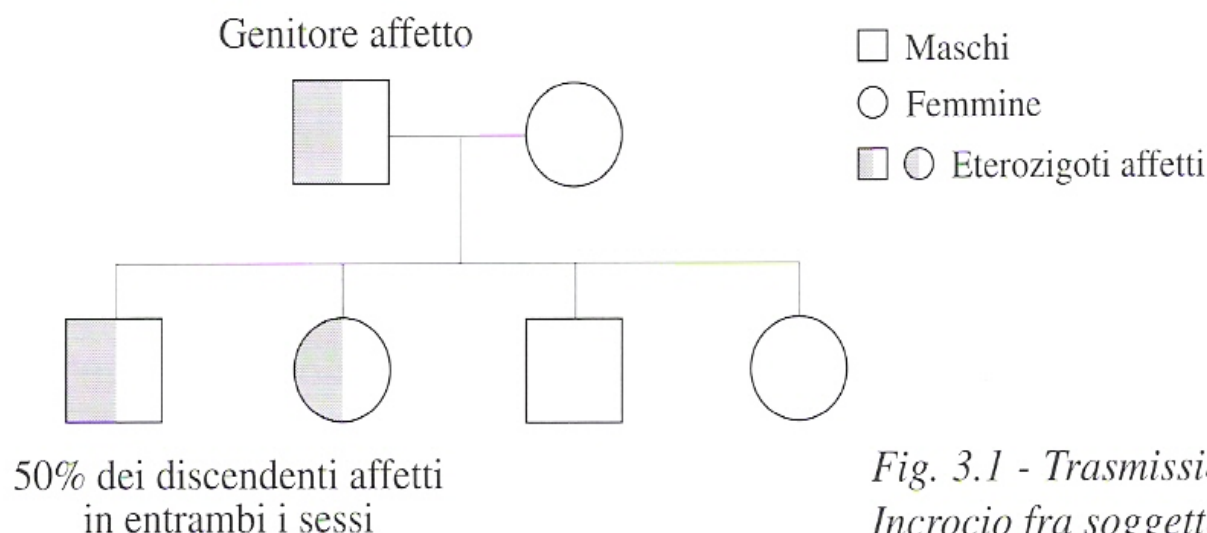


Fig. 3.1 - Trasmissione autosomica dominante. Incrocio fra soggetto sano e malato



SCLEROSI TUBEROSA



Ereditarietà autosomica recessiva

Malattie autosomiche recessive

Le manifestazioni cliniche si verificano soltanto quando l'individuo è omozigote per quel determinato gene.

Esse hanno le seguenti caratteristiche (Fig. 3.2):

- ogni soggetto affetto nasce, nella maggior parte dei casi, da genitori eterozigoti sani;
- dall'unione di un malato con un sano nascono figli tutti eterozigoti, portatori sani;
- è frequente il salto di generazione;
- l'insorgenza della malattia avviene nell'infanzia;
- la consanguineità dei genitori rappresenta un fattore di aumentato rischio: infatti, avendo un maggior numero di geni in comune, è statisticamente più probabile che tra i genitori avvenga l'incontro di due eterozigoti.

Esempi di malattie di questo tipo sono la fenilchetonuria, la fibrosi cistica, le sindromi talassemiche e vari tipi di sindrome adrenogenitale.

Trasmissione autosomica recessiva

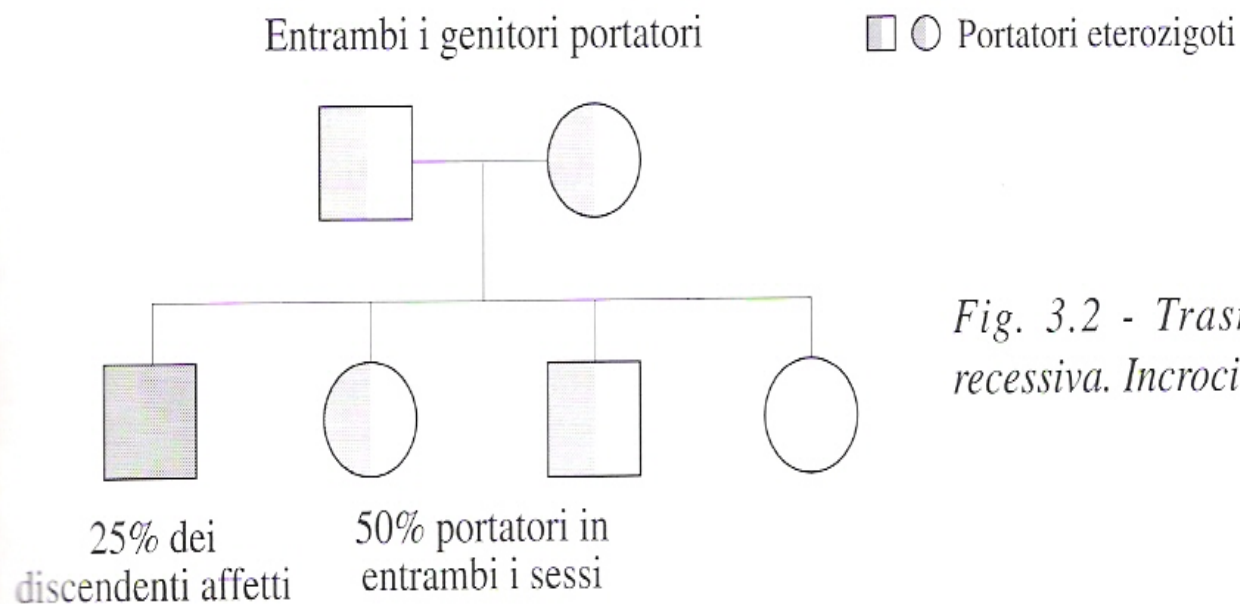


Fig. 3.2 - Trasmissione autosomica recessiva. Incrocio fra due portatori

Malattie legate al sesso

Sono di solito associate a geni situati sul cromosoma X.

Pochi caratteri legati a questo cromosoma sono dominanti, mentre sono più comuni le **malattie recessive legate ad X**.

In questo tipo di eredità (Fig. 3.3):

- la malattia viene trasmessa dalle donne (trasmissione diagenica). La femmina è portatrice ma non affetta perché, dato che ha due cromosomi X, il cromosoma portatore del gene patologico viene bilanciato da quello normale;
- i figli maschi sono malati se hanno ereditato dalla madre il cromosoma X con il carattere patologico;
- tutte le figlie femmine di un maschio affetto sono portatrici.

Esempi di malattie recessive legate ad X sono il deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, l'emofilia A e B, la distrofia muscolare progressiva di Duchenne, l'agammaglobulinemia, ecc..

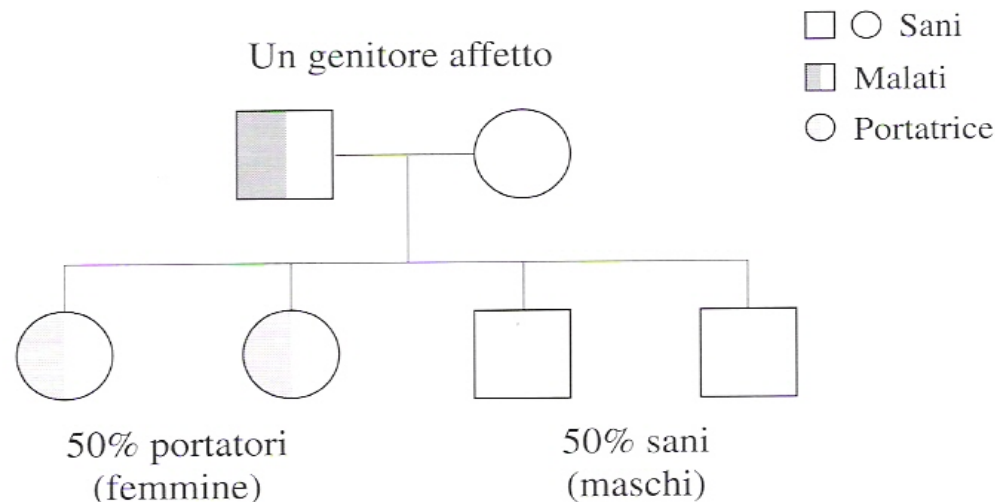
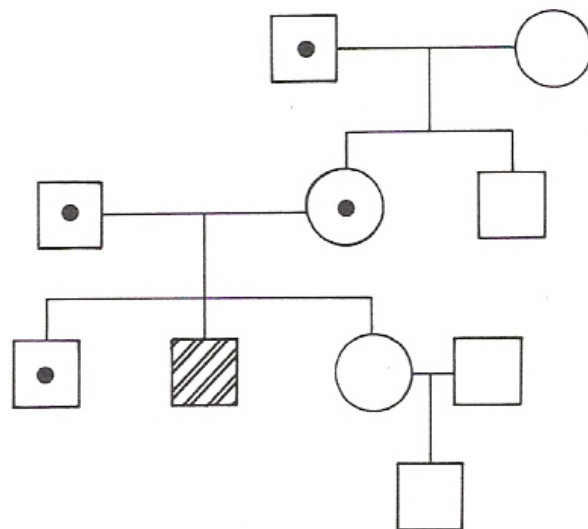


Fig. 3.3 - Trasmissione recessiva legata al cromosoma X. Incrocio fra soggetto sano e malato

a) incontro casuale di due portatori sani del medesimo gene recessivo e nascita di un figlio affetto



b) incontro di due portatori sani del medesimo gene recessivo favorito dalla consanguineità

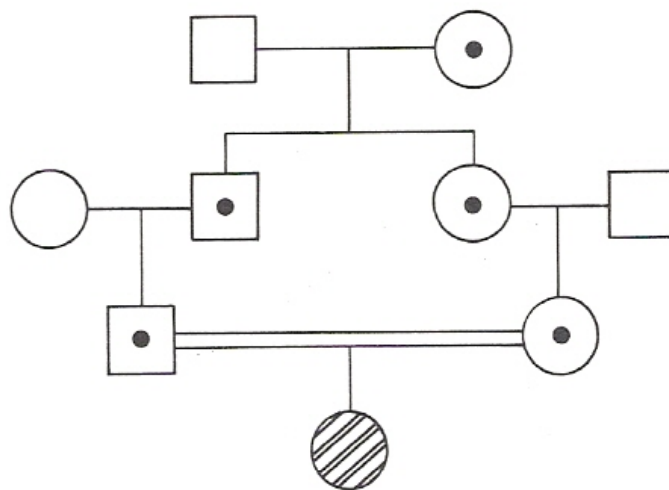


FIGURA 5 - Esempio di trasmissione di un carattere legato al sesso; solo i maschi manifestano la malattia

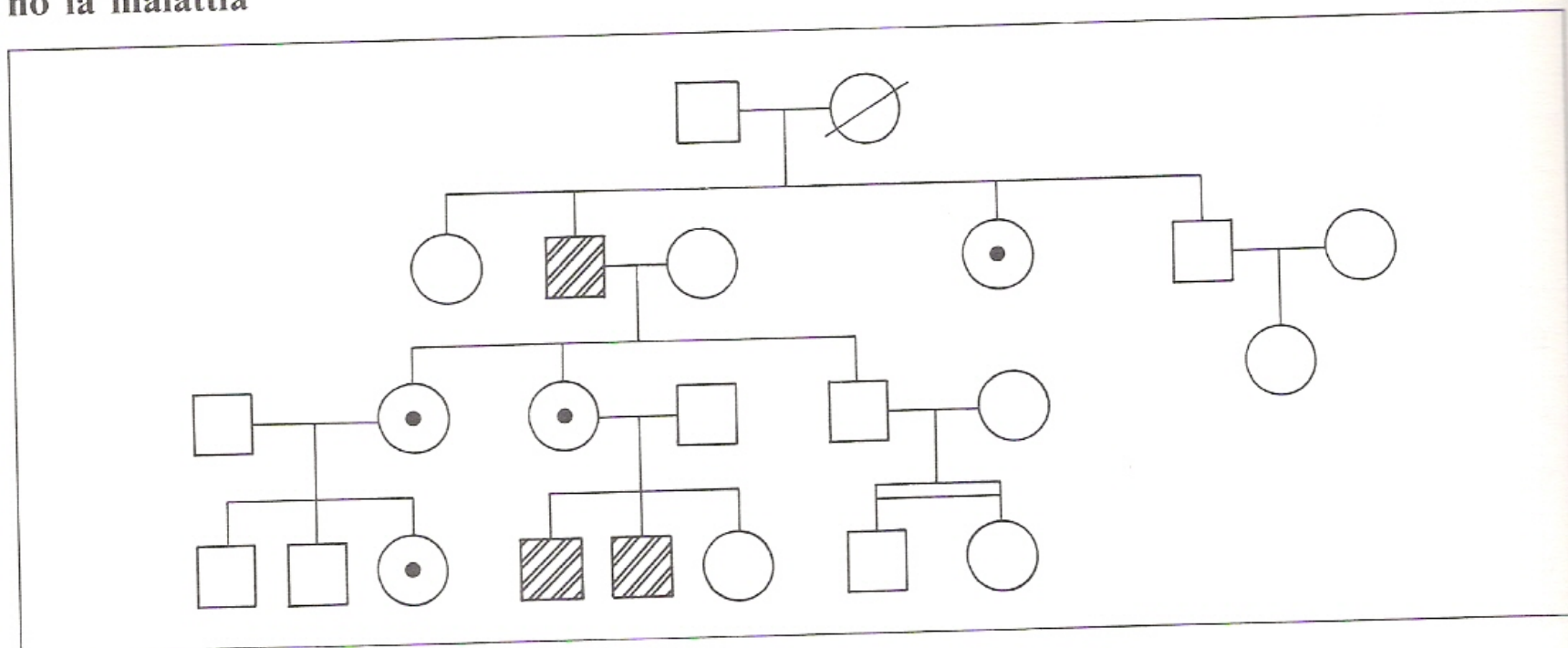


TABELLA III - Frequenza di tre malattie genetiche legate al cromosoma X

SISTEMA	MALATTIA	FREQUENZA/1000 NATI (POPOLAZIONE INGLESE)
muscolare	<i>distrofia di Duchenne</i>	0.2
ematico	<i>emofilia tipo A e B</i>	0.1
nervoso	<i>ritardo mentale X fragile</i>	0.1

DISTROFIA MUSCOLARE PROGRESSIVA TIPO DUCHENNE



Malattie genetiche

- Le malattie genetiche sono provocate da *alterazioni stabili e trasmissibili* sia *qualitative* che *quantitative* del materiale genetico individuale; vengono distinte in tre categorie:
 1. Malattie monogeniche
 2. Malattie genetiche multifattoriali
 3. Malattie genetiche da anomalia cromosomica (di numero o di struttura)

Malattie genetiche multifattoriali

Sono causate dall'interazione di fattori genetici con fattori ambientali:

- A. **Fattori genetici:** sono rappresentati da più geni localizzati su cromosomi diversi che interagiscono combinandosi tra loro. I fattori genetici hanno un effetto predisponente (predisposizione genetica ad es. all'obesità)
- B. **Fattori ambientali** sia pre che post-natali agiscono in senso precipitante.



*Fig. 3:
Certe malattie
sono influenzate,
oltre che dalle
caratteristiche
genetiche,
dall'ambiente.
Ad esempio,
la dieta
può condizionare
la comparsa
del diabete
in un individuo
geneticamente
predisposto.*

Malattie genetiche

- Le malattie genetiche sono provocate da *alterazioni stabili e trasmissibili* sia *qualitative* che *quantitative* del materiale genetico individuale; vengono distinte in tre categorie:
- Malattie monogeniche
- Malattie genetiche multifattoriali
- Malattie genetiche da anomalia cromosomica (di numero o di struttura)

Malattie da anomalia cromosomica

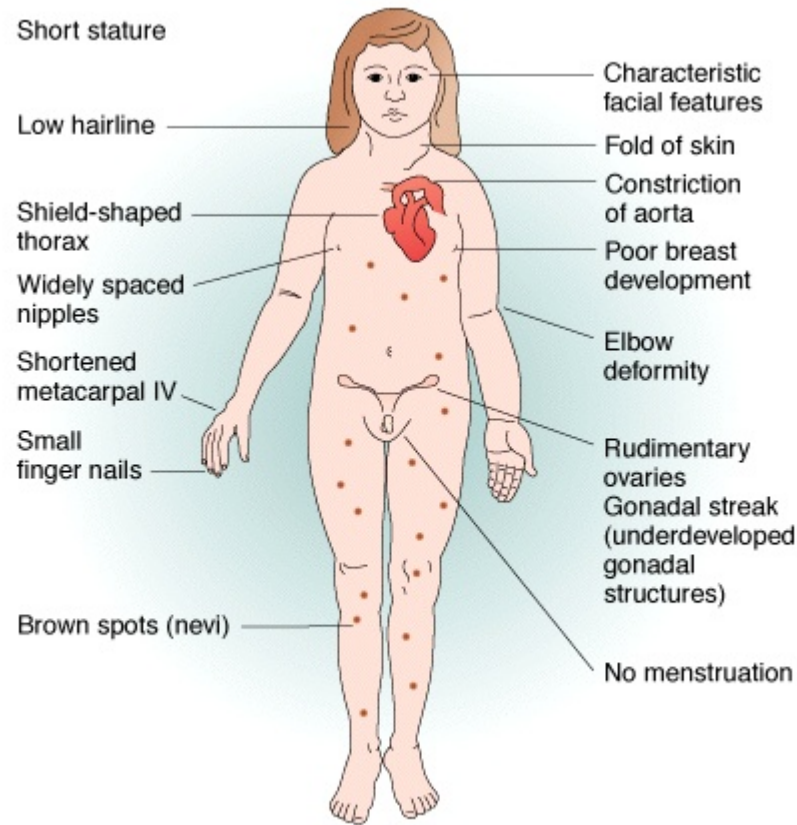
Sono alcune malattie avvenute nel corso della meiosi o delle prime divisioni delle cellule dell'uovo fecondato. **Si evidenziano con il cariotipo.** Si distinguono in:

1. **Anomalie numeriche:** In genere sono dovute alla presenza di un cromosoma in più (47 cromosomi di cui 1 triplicato → trisomia). Esempio tipico è la trisomia 21 = Sindrome di Down. Vi sono anche situazioni in cui vi è un cromosoma in meno (45 cromosomi) come nella Sindrome di Turner (45, X0) in cui manca un cromosoma X.
2. **Anomalie Strutturali:** rottura di uno o più cromosomi con modificazione della loro morfologia.

SINDROME DI DOWN



SINDROME DI TURNER



Malattie da anomalia cromosomica

Molte malattie cromosomiche sono incompatibili con la vita: infatti si osservano frequentemente negli **aborti spontanei** soprattutto nel 1° trimestre di gravidanza e nei soggetti deceduti nel **periodo perinatale** (da 28 settimane di età gestazionale alla prima settimana di vita).

I fattori di rischio per le malattie da anomalia cromosomica sono:

- a. **Età avanzata:** particolarmente, ma non esclusivamente della madre (Trisomie 21,13, 18, ecc.).
- b. **Fattori ambientali:** radiazioni ionizzanti, sostanze tossiche, ecc.
- c. **Fattori genetici:** in alcune famiglie si osservano con maggiore frequenza.
- d. **Malattie della tiroide** associate a produzione di anticorpi antitiroide.



DECALOGO

COSE **10** DA FARE

per una maternità serena

La prevenzione in gravidanza

Decalogo per una maternità serena

1. CHIEDI

quali sono i rischi per il tuo prossimo bambino se hai malattie o handicap in famiglia, oppure se hai avuto aborti o gravidanze difficili.

2. ACCERTATI

se sei protetta da malattie pericolose per il nascituro; se non lo sei e si può, vaccinati.

3. CURA

la tua alimentazione: adegua la dieta in qualità e quantità, elimina i cibi che possono essere pericolosi.

4. EVITA

il fumo, un eccesso di bevande alcoliche, le droghe; evita radiografie nella seconda metà del ciclo, oltre che all'inizio della gravidanza.

5. ASSUMI

farmaci, in previsione o durante la gravidanza, solo su precisa indicazione medica: se hai malattie croniche, fai adeguare la terapia in funzione della gravidanza.

La prevenzione in gravidanza

Decalogo per una maternità serena

6. INFORMATI

sulle procedure non invasive per meglio valutare il rischio di anomalie del bambino, non solo in base alla tua età .

7. VALUTA

possibilità e rischi delle procedure invasive di diagnosi prenatale precoce riguardanti anomalie del bambino.

8. FAI

un'ecografia completa a 19-22 settimane: questa ecografia può identificare almeno il 50% delle malformazioni.

9. SAPPI

che le diverse malformazioni possono anche essere curate in utero o dopo la nascita in Centri specializzati dove programmare il parto.

10. CONSIDERA

che alcune malattie (specialmente quelle metaboliche) non diagnosticate in utero possono essere individuate con esami del sangue o altri esami sul bambino.

**Acido Folico e
prevenzione dei difetti
del tubo neurale
e di altre malformazioni
congenite**

ACIDO FOLICO

L'acido folico è una vitamina che, assunta prima del concepimento e nei primi tre mesi di gravidanza, può prevenire i difetti del tubo neurale e in minor misura altre malformazioni congenite quali le labiopalatoschisi, i difetti settali del cuore, ecc.

L'acido folico può essere preso senza problemi anche per lunghi periodi. La dose giornaliera considerata è di 0,4 mg.

A livello internazionale si raccomanda da tempo a tutte le donne con anamnesi negativa per DTN che pianificano, o a rischio di gravidanza, l'assunzione quotidiana di multivitaminici contenenti

0.4 mg

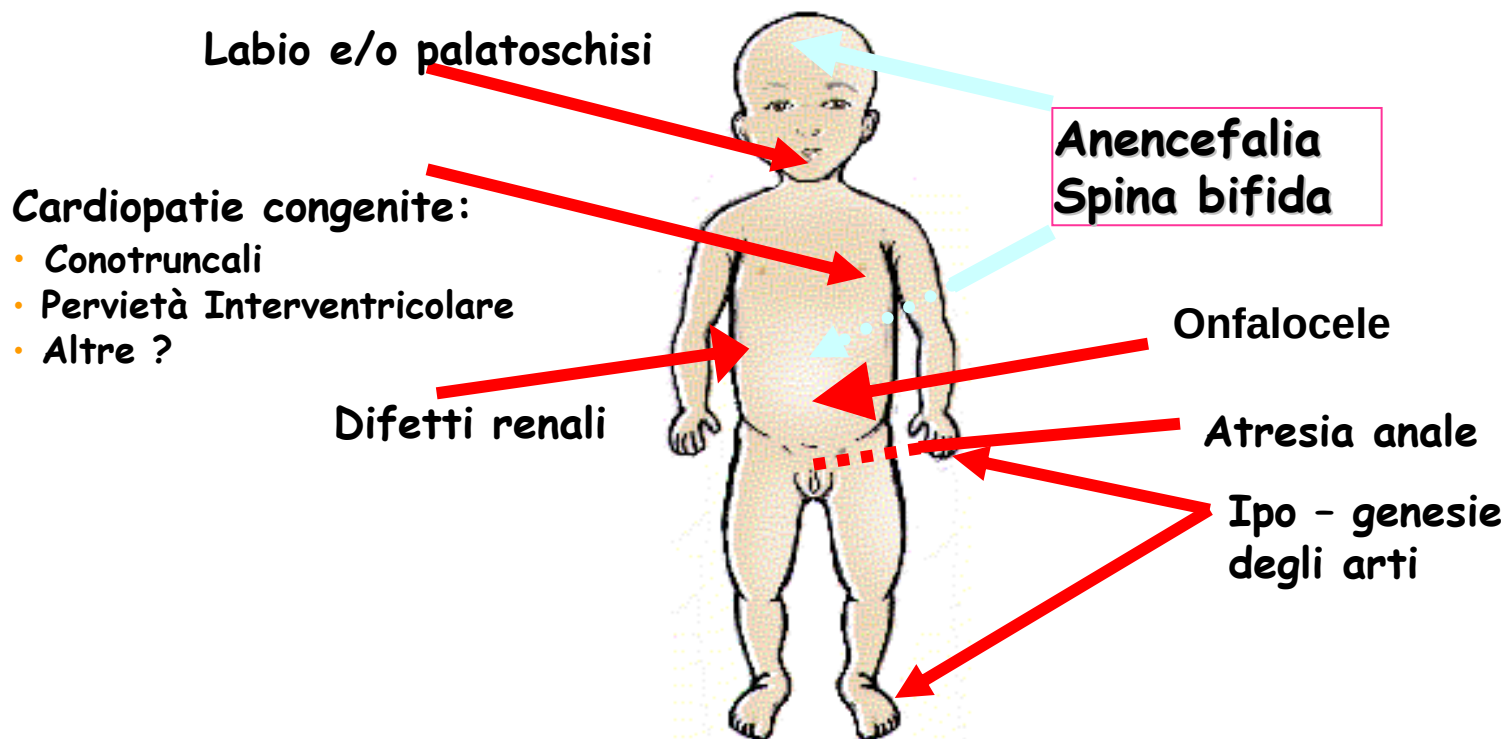
di acido folico almeno un mese prima del concepimento e per tutto il primo trimestre di gravidanza e alle donne a rischio per precedente feto affetto o familiarità o in trattamento per epilessia un dosaggio quotidiano di 4 mg di acido folico

ACIDO FOLICO

Protezione nei confronti di:

- SPINA BIFIDA
 - ANENCEFALIA
-
- DIFETTI DEL CUORE SETTALI E TRONCOCONALI
 - LABIOPALATOSCHISI
 - ALTRE MALFORMAZIONI

In aggiunta ai DTN, specifiche malformazioni con evidenze incoraggianti includono:



Poiché in Italia l'incidenza di base
(considerando anche le perdite fetali)
si aggira intorno allo

0.7 – 1.0 per mille

è ipotizzabile una riduzione del

30-40%

del rischio di difetti del tubo neurale grazie
all'assunzione periconcezionale di *acido
folico*

Per quanto riguarda le *altre malformazioni* le evidenze sono meno robuste, e l'effetto probabilmente *più debole*. Studi condotti non consentono stime precise, ma è ragionevole pensare che queste si attestino intorno al



20%

Implicazioni

- La sola riduzione del rischio per DTN giustifica ogni azione preventiva
- Tale azione può essere condotta con il più grande ottimismo considerando :
 - la possibile riduzione di altre malformazioni,
 - la possibile riduzione di neuroblastomi e di LLA
 - gli effetti positivi sulla gravidanza di bassi livelli di omocisteina
- e suggerisce la seguente accomandazione:

Raccomandazione

Tutte le donne in età fertile che programmano la gravidanza (in Italia circa 60%) o che non ne escludono "attivamente" la possibilità devono supplementare la loro dieta con almeno 0.4 mg di acido folico al giorno

Strategie e metodi efficaci per assicurare un apporto giornaliero di almeno 0.4 mg di acido folico, (oltre a quello assunto con l'alimentazione usuale)

Il periodo peri-concezionale

Definizione

Durata

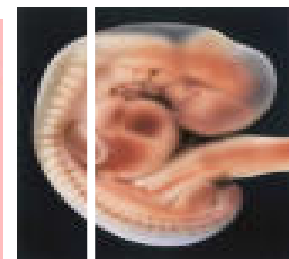
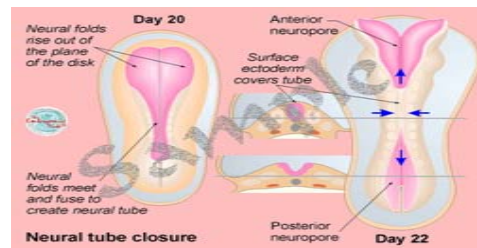
Sono
in attesa

Controllo fertilità blando o nessuno

Sviluppo dell'embrione

Controllo fertilità rigoroso

Ultima
mestruazione



Acido folico

Acido folico

Acido folico

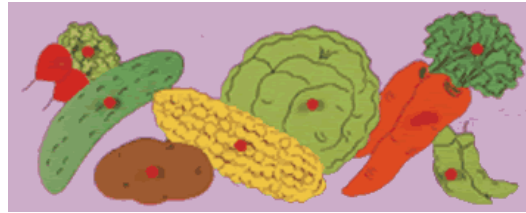
Acido folico

Acido folico

Acido folico

Tre modalita' per raggiungere adeguato consumo giornaliera di acido folico

1) Frutta e verdure, in abbondanza



2) Alimenti fortificati con acido folico



3) Supplementazione con compresse vitaminiche contenenti almeno 0,4 mg di acido folico, e meno di 3000 UI di Vitamina A



Prevenzione delle malattie genetiche

Ha oggi un ruolo fondamentale e si basa su:

A. Consulenza genetica

B. Diagnosi prenatale



Genetic Counseling

CONSIGLIO GENETICO

- Si intende quel processo di comunicazione nel quale a un individuo o una coppia vengono prospettate le caratteristiche e il rischio di ricorrenza di una data affezione.
- La consultazione può essere retrospettica, cioè dopo la nascita del probando, o prospettica, cioè prima della nascita del probando

CONSULENZA GENETICA

Indicazioni per un consiglio genetico:

1. **Malattia genetica o malformazione** presenti in un membro della famiglia o figlio precedente, malato o deceduto
2. Uno o entrambi i membri di una coppia sono **portatori di una malattia recessiva** (es. fibrosi cistica).
3. **Consanguineità.**
4. **Età materna / paterna avanzata.**
5. **Problemi riproduttivi** (frequenti aborti, ecc.)
6. **Esposizione ad agenti mutageni, teratogeni, ecc.**
7. **Preoccupazione generica di avere figli con difetti congeniti**

Diagnosi Prenatale

Consente di controllare in utero lo stato di salute del prodotto del concepimento; metodiche disponibili

Ecografia fetale.

Amniocentesi.

Prelievo dei villi coriali.

Funicolocentesi.

Nonostante gli attuali progressi delle metodiche diagnostiche, non tutte le malformazioni sono sempre evidenziate nella vita intrauterina.

PUNTI DI PRELIEVO OVULARE PER LA DIAGNOSI FETALE DELLE MALATTIE GENETICHE

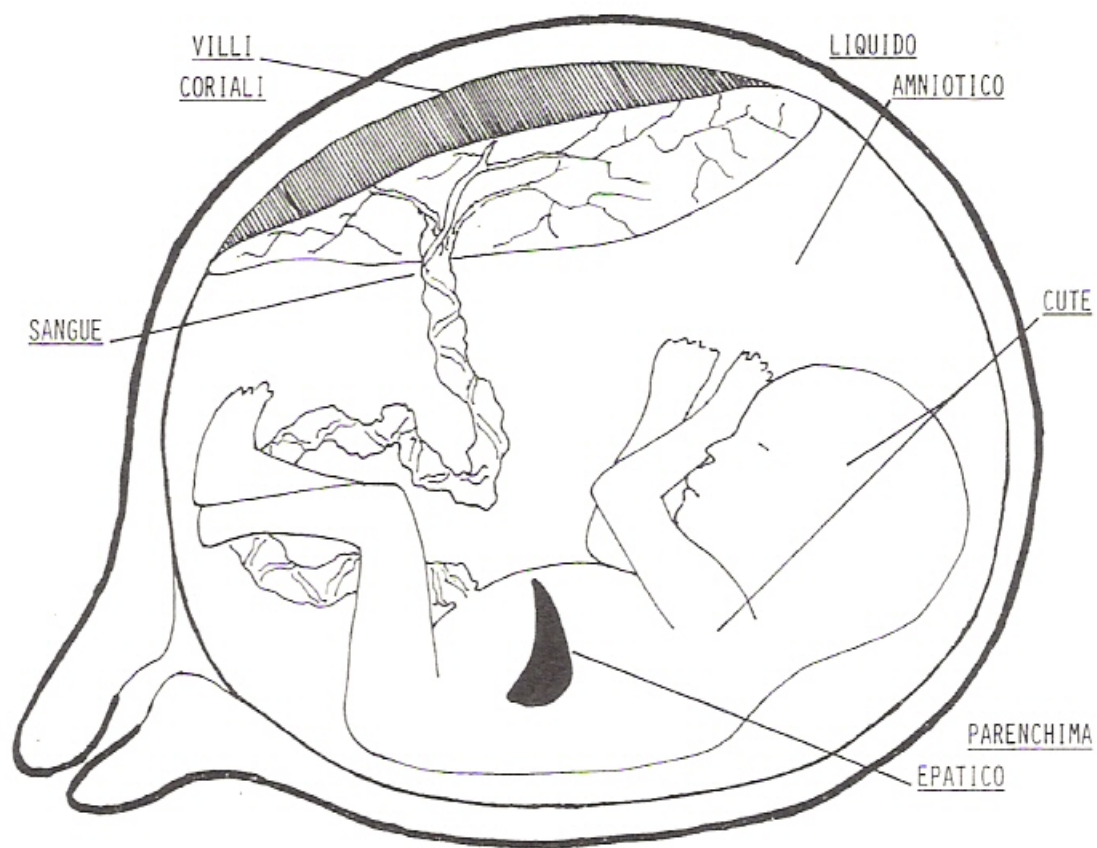


FIGURA 1

Prevenzione della patologia prenatale

DA CAUSE GENETICHE

DA CAUSE ESOGENE

Infezioni

Farmaci

Sostanze voluttuarie

Radiazioni ionizzanti

Inquinamento ambientale

Condizioni materne

Patologia prenatale da cause esogene

La risposta all'agente lesivo dipende dal periodo in cui interviene nel corso della gravidanza:

1. **Periodo dello Zigote:** prime due settimane di gestazione
→ anomalo annidamento dell'ovulo fecondato, aborto.
2. **Periodo embrionale:** dalla terza settimana a tutto il terzo mese; si differenziano e si formano i vari organi ed apparati. Gli agenti lesivi provocano malformazioni (Embriopatie).
3. **Periodo fetale:** dal 4° mese in poi in cui si verificano la maturazione funzionale degli organi. Gli agenti lesivi provocano arresto di crescita e degenerazione funzionale dei tessuti (Fetopatie).

Cause esogene di patologia prenatale

- **Infezioni:** complesso TORCH
- **Farmaci:** teratogeni e tossici
- **Sostanze voluttuarie:** Fumo, caffè, alcool, droghe (eroina, metadone, cocaina, marijuana, LSD).
- **Radiazioni ionizzanti:** effetti teratogeni, mutageni e cancerogeni.
- **Inquinamento ambientale:** mercurio, piombo, monossido di carbonio, ecc.
- **Condizioni materne:** diabete mellito non trattato correttamente, epilessia in trattamento con alcuni farmaci, malnutrizione (Iponutrizione, sovrappeso, obesità)

Infezioni

Le principali infezioni materne contratte durante la gravidanza che causano effetti lesivi sul prodotto del concepimento possono essere:

1. **Virali:** Citomegalovirus, Herpes simplex, Epatite B, HIV, Rosolia congenita, ecc.
2. **Batteriche:** Sifilide, Streptococco di gruppo B, Tubercolosi, ecc.
3. **Protozoarie:** Toxoplasmosi

Complesso TORCH: (T= Toxoplasma, O= Others, R= Rosolia, C= Citomegalovirus, H= Herpes simplex) esprime gli agenti causali più comuni.

Manifestazioni cliniche delle più importanti infezioni congenite

Malattia

Manifestazioni cliniche

Rosolia

- Cataratta, sordità, cardiopatia.

Infezione da
Citomegalovirus

- Sordità, microcefalia, ittero con epatomegalia deficit di apprendimento.

Infezione da Herpes
Simplex

- Microcefalia, meningoencefalite, deficit visivi.

Infezione da HIV

- Immunodeficienza (AIDS).

Infezione da Epatite B

- Epatite neonatale, epatite cronica
→ cirrosi

Sifilide

- Lesioni cutanee e mucose, lesioni ossee, alterazioni nervose

Toxoplasmosi

- Idrocefalo, convulsioni, corioretinite.

Prevenzione della patologia prenatale da cause esogene: Infezioni

Rosolia

1. Vaccinazione nell'infanzia (ripetuta) o alla donna in età fertile evitando il concepimento nei tre mesi successivi.
2. Controlli sierologici mensili durante la gravidanza, se la donna non è protetta.

Infezione da Citomegalovirus

1. E' importante la conoscenza dello stato immunitario delle donne in età fertile che lavorano in ambienti a rischio (personale sanitario, insegnanti di scuole materne, ecc)
2. Le gestanti non immuni e ad alto rischio andrebbero allontanate dall'ambiente di lavoro
3. Devono essere sempre eseguite norme igieniche (in particolare pulizia delle mani).

Prevenzione della patologia prenatale da cause esogene: Infezioni

Toxoplasmosi

E' l'infezione parassitaria più diffusa in natura.

Il Toxoplasma ha come ospite principale il gatto.

L'infezione nell'uomo, più grave negli immunodepressi e nel feto-neonato, può avvenire per ingestione cibo non cotto contaminato da escrementi di gatto.

La prevenzione va attuata mediante:

1. Controllo immunitario della donna prima della gravidanza da ripetere ogni 4-6 settimane se la donna non è immune.
2. Trattamento della gestante affetta con Spiramicina.
3. Trattamento del neonato ad alto rischio di infezione fino a dimostrazione che non c'è stata infezione.

TOXOPLASMOSI: MISURE DI PREVENZIONE DONNA SIERONEGATIVA IN GRAVIDANZA

- NON MANGIARE CARNI POCO COTTE (HAMBURGER, ROAST-BEEF, ETC) O CRUDE (CARPACCIO, SALUMI , ETC) MA SOLO COTTE AD OLTRE 70°C, O CONGELATE PER ALMENO 48 ORE A TEMPERATURA <-20°C, EVITARE DI BERE LATTE NON PASTORIZZATO (SOPRATTUTTO DI CAPRA) E DI MANGIARE UOVA CRUDE;
- LAVARE ACCURATAMENTE FRUTTA, VERDURA E QUALSIASI PRODOTTO CHE POSSA AVER SUBITO UNA CONTAMINAZIONE CON IL TERRENO;
- NON PORTARE LE MANI A CONTATTO CON LA MUCOSA ORALE E CONGIUNTIVALE DOPO AVER TOCCATO CARNE CRUDA; LAVARE ACCURATAMENTE LE MANI E LE SUPERFICI CHE SIANO VENUTE A CONTATTO CON LA CARNE;
- PROTEGGERE GLI ALIMENTI DA INSETTI E SCARAFAGGI;
- USARE GUANTI DI GOMMA IN QUALSIASI PRATICA DI GIARDINAGGIO, LAVORO DELLA TERRA
- EVITARE OGNI CONTATTO CON I GATTI E CON TUTTO CIO' CHE PUO' ESSERE STATO CONTAMINATO DAI LORO ECRETI(?)
- LAVARE LE MANI PRIMA DEI PASTI

Prevenzione della patologia prenatale da cause esogene: Infezioni

Epatite B

1. Nel periodo preconcezionale si vaccina la donna sieronegativa il cui partner risulti positivo per l'HBsAg.
2. Durante la gravidanza viene eseguita la ricerca, obbligatoria per legge nel 3° trimestre, dell'HBsAg.
3. Alla nascita tutti i nati da madre HBsAg positiva devono essere sottoposti a profilassi(vaccino + immunoglobuline specifiche) entro 12-24 ore di vita.

Sifilide

1. Indagini sierologiche a tutte le gestanti
2. Trattamento della gestante affetta con penicillina, possibilmente prima della sedicesima settimana

Sostanze voluttuarie

- **Fumo**

Il fumo di sigaretta durante la gravidanza provoca nel neonato un peso inferiore rispetto a quello di neonato di madre non fumatrice. Ritardo di accrescimento è spesso presente anche nei figli di madri che non fumano, ma esposte a fumo passivo.

- **Alcool**

La sindrome feto-alcolica si osserva in bambini nati da donne alcooliste. Si tratta di neonati e bambini con grave ritardo di crescita e di sviluppo. E' colpito il sistema nervoso, caratteristica è anche la "facies".

fumo & donna

Il fumo è sempre più donna in tutto il mondo

Mentre i fumatori diminuiscono (dal 35% al 32%) le donne fumatrici aumentano dal 17% al 18,3%

In america il 26% delle donne in età riproduttiva fuma e il 20% in gravidanza

Effetti del fumo sulla donna fertile e in età riproduttiva

- Il fumo è associato ad effetti negativi sulla capacità riproduttiva
- Riduzione della fertilità anche maschile (riduzione della qualità e quantità dello sperma)
- Aumentata abortività
- Aumento di gravidanze ectopiche
- Aumento di placenta previa
- Aumento di distacco di placenta
- Aumento di rottura prematura delle membrane

Effetti del fumo sulla donna fertile e in età riproduttiva

Evidenze di teratogenicità

- L'esposizione del feto al fumo di sigarette materno, oltre ad aumentare il rischio di basso peso neonatale, mortalità perinatale, SIDS e altre patologie, è associata a un rischio più elevato di labio-palatoschisi (OR = 1.29, IC 95% 1.18-1.42) e di palatoschisi (OR = 1.32, IC 95% 1.10-1.62) e di ipo-agenesie degli arti (RR = 1.26, IC 95% 1.06-1.50).

Effetti del fumo sul feto

Il fumo attivo determina una significativa riduzione della crescita intrauterina del feto

La riduzione è stimata intorno al 10% (200-300 gr)

Le mamme che smettono di fumare nell'ultimo trimestre hanno un rischio sempre aumentato ma minore

Il consumo di alcool e caffeina è sinergico al fumo

FUMO : Effetti perinatali

Basso peso alla nascita (<2500gr) rischio raddoppiato

Prematurità

Aumento della mortalità perinatale (dal 20 al 40%)

Malformazioni congenite (labiopalatoschisi)

FUMO: Effetti sull'allattamento

- Ridotta produzione di latte per abbassamento dei livelli di prolattina ed inibizione del riflesso di eiezione di latte(da circa 514 a 406)
- Dalle 20 alle 30 sigarette die il bambino può avere nausea,vomito,dolori addominali,diarrea
- Comunque i rischi legati al non allattamento sono maggiori di quelli legati ad allattamento e fumo(DrJ.Newman)
- Se la mamma decide di smettere può utilizzare il cerotto (da 44nanogr/ml a 17)o la gomma (variazioni più ampie come per la sigaretta)

FUMO: Effetti sul lattante

Aumento del rischio di SIDS di 2-3 volte (più correlato al fumo in gravidanza)

Aumentato numero di bambini con pianto ed irrequietezza (coliche) dal 26% al 40%

Maggiore incidenza di bronchite e polmonite (esposizione postnatale)

FUMO: Effetti sul bambino

- Maggiore incidenza di malattie respiratorie ed ospedalizzazione
- Il fumo materno è associato ad incremento della prevalenza di asma e riacutizzazione della stessa
- Maggiore incidenza di otite ricorrente e media sierosa
- Adenotonsillectomia 2 volte più frequente
- Piccola riduzione delle funzioni mentali linguaggio e più frequenti problemi di comportamento(?)
- Sviluppo di tumori?
- Se la mamma è fumatrice lo sarà anche il futuro adolescente (25%)

FUMO: Strategie operative

- E' inutile insistere eccessivamente sui danni da fumo
- Tentare una riduzione del danno motivando la mamma a ridurre il numero delle sigarette
- Non fumare in presenza del bambino (presa di coscienza -stimolo reiterato alla decisione di cessazione definitiva)

Intervento protettivo: astensione dal fumo a partire dal concepimento

Strategie di implementazione dell'intervento protettivo

Informazione sanitaria indiretta: in previsione di una gravidanza, o nelle prime settimane di gestazione per ridurre i rischi di natura diversa è necessario incoraggiare l'interruzione del fumo; va quindi offerto un colloquio strutturato di almeno 10-20 minuti con informazioni e consigli personalizzati, corredati da materiale informativo e completato con rinforzi periodici.

Efficacia della strategia

Una meta-analisi degli interventi strutturati per far smettere di fumare alle donne incinte indica un'efficacia del 50% (RR=1.50, IC 95% 1.22-1.86). È ipotizzabile ottenere un risultato simile nelle donne che programmano la gravidanza.

INTERVENTO PROTETTIVO: ASTENSIONE DAL FUMO A PARTIRE DAL CONCEPIMENTO

Vantaggi attesi

La riduzione di nati malformati ottenibile nella popolazione italiana è importante nella situazione ideale in cui tutte le donne fumatrici che vorrebbero un figlio, smettessero di fumare. È evidente che il vantaggio atteso con un intervento strutturato nel 50% delle donne che programmano la gravidanza è modesto se non viene valutato insieme alla riduzione di altri esiti, tra cui il più rilevante è la riduzione del numero di neonati di basso peso, così come è evidente che l'obiettivo di una società senza fumo è quello che va comunque perseguito con tutti i mezzi

SINDROME FETO-ALCOLICA

E' caratterizzata da: **basso peso e statura**, ridotta dimensione del cranio, ridotta apertura degli occhi, sottigliezza del labbro superiore, malformazione degli organi interni come reni, cuore, e di altre regioni del corpo quali il palato, le articolazioni, le dita, le unghie, ma soprattutto da **anomalie cerebrali**, in quanto il cervello è l'organo più colpito dall'alcol.

L'alcol esercita infatti un effetto tossico sui neuroni e puo' provocare alterazioni dello sviluppo psicomotorio, con disturbi del comportamento e deficit intellettuale.

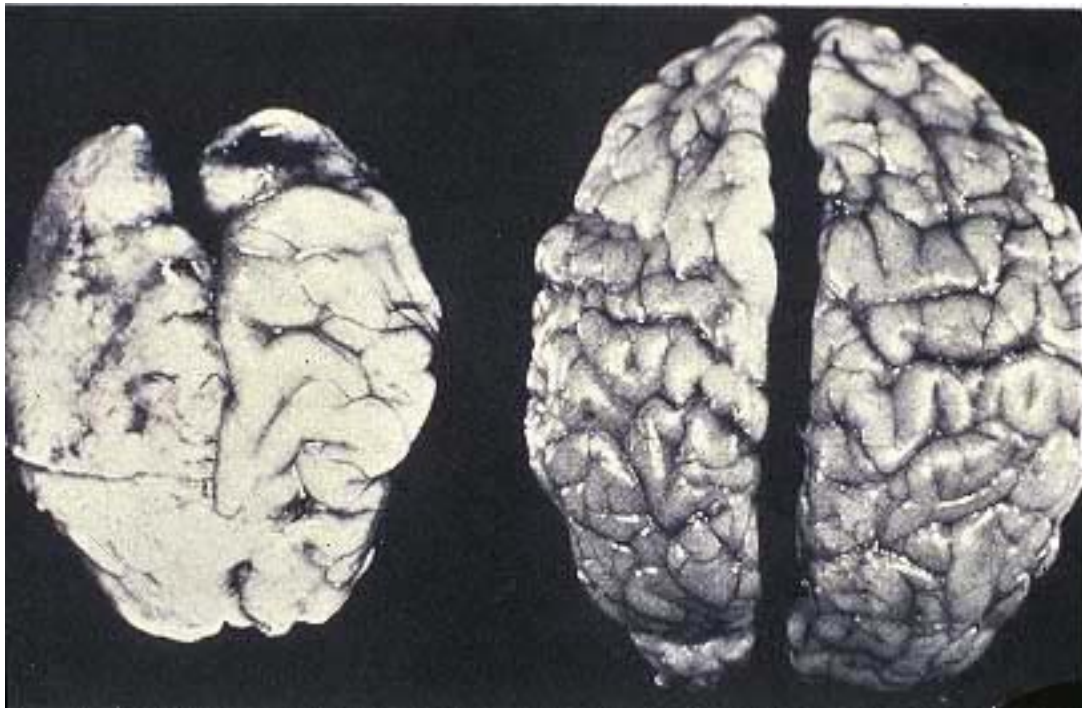
SINDROME FETO-ALCOLICA

L'esposizione del feto all'alcol causa una sindrome dismorfica, accompagnata a difetto di crescita e ritardo mentale. Un recente studio documenta come i bambini con sindrome feto-alcologica presentino a sei mesi un difetto di acuità visiva in misura direttamente proporzionale alla gravità dell'esposizione fetale all'alcol. Il difetto di acuità visiva risulta presente solo nei nati da madri di età superiore ai 30 anni

In effetti, l'età materna sembra una variabile pesante nel determinare la gravità delle manifestazioni cliniche della sindrome feto-alcologica e questo fatto, sottolineano gli Autori, ci deve indurre a prendere le opportune iniziative preventive in tempo.

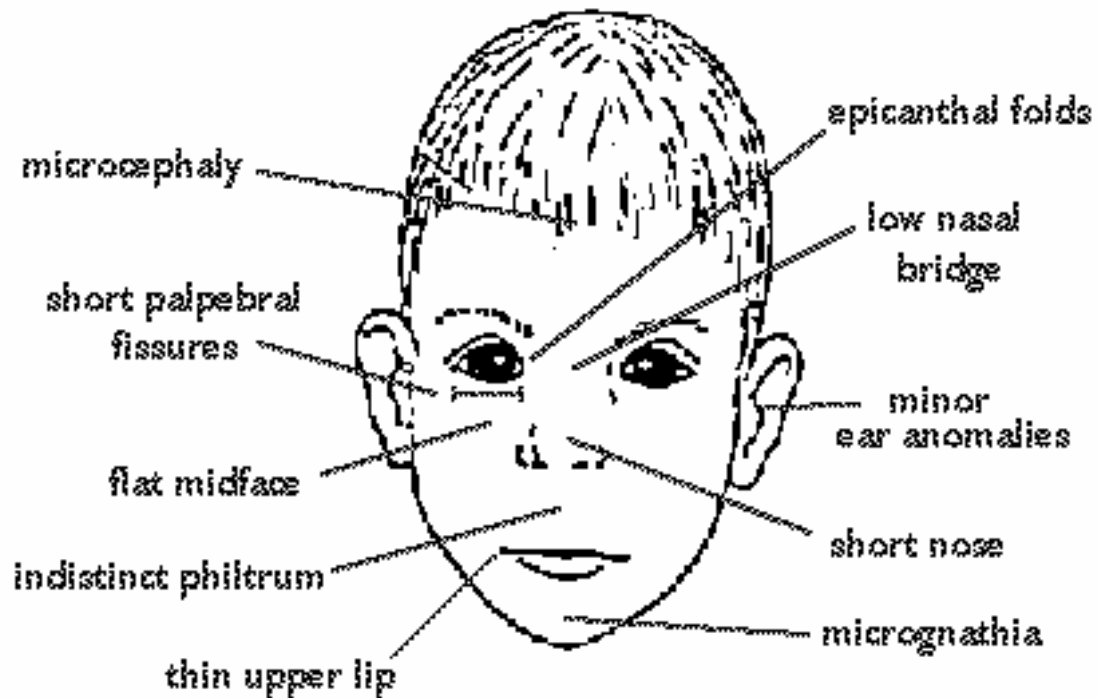


FAS: encefalo a 6 settimane di vita postnatale



SINDROME FETO ALCOLICA NORMALE

FAS



FAS

POPOLAZIONE GENERALE:

FAS: 3-10/10.000 nati vivi

TRA LE DONNE ALCOL-DIPENDENTI:

7 - 10% dei bambini affetti da FAS

When a pregnant woman drinks her unborn baby "drinks" too...

ASSUNZIONE DI ALCOL IN GRAVIDANZA

DOSI MODERATE: DEFICIT
NEUROCOMPORTAMENTALI

DOSI ALTE/FASE CRITICA:

- SINDROME FETALE ALCOLICA (FAS):

Ritardi della crescita intrauterina e postnatale

Anomalie cranio-facciali e cardiache

Disturbi dell'udito

Anomalie neurologiche (microencefalia)

Alterazioni dell'attenzione e dell'apprendimento (

ADHD, Autismo)

L'ALCOL ETILICO
PUR ESSENDO PRESENTE
IN ABITUDINI E STILI ALIMENTARI
È UNA DROGA
PERCHÉ ALTERA
LA FUNZIONALITÀ DEL SNC
DÀ ASSUEFAZIONE
DIPENDENZA
INDUCE COMPORTAMENTI PERICOLOSI

LA QUANTITÀ DI ALCOL
DA POTERSI RITENERE
SICURA
PER LA SALUTE
NON È CERTA

Il figlio di madre tossicodipendente

Negli USA il 10-15% delle partorienti ha assunto qualche droga durante la gestazione per un periodo più o meno lungo.

L'uso di marijuana, alcool o tabacco rimane prevalente.

Sempre più diffusa la cocaina

Continua il consumo di eroina e LSD.

Il figlio di madre tossicodipendente

Sommazione di effetti tossici:

la tossicodipendenza è spesso caratterizzata dall'assunzione multipla di farmaci, oltre che di alcool e fumo.

Fattori socio-ambientali:

l'ambiente di vita dei genitori può esercitare un'influenza negativa, spesso rilevante, sullo sviluppo neuro-comportamentale del bambino.

Il figlio di madre tossicodipendente

La dipendenza fisica, si realizza quando la privazione della sostanza, dopo esposizione a dosi crescenti, provoca una **sindrome da astinenza**.

Emivita fetale più lunga: la maggior parte delle sostanze vengono metabolizzate a livello del fegato fetale ove, per l'im maturità dei sistemi enzimatici, il metabolismo è più lento.

Il figlio di madre tossicodipendente

- ❖ Conseguenze di assunzione di droghe in gravidanza sul feto e sul neonato:
 1. Effetti tossici diretti
 2. Dipendenza passiva: sindrome da astinenza
 3. Azione teratogena (alcool, idantoina, valproato, barbiturici e cocaina).
 4. Mortalità infantile (27‰ contro il 12‰ della popolazione normale) per:
 - a) Prematurità
 - c) Malformazioni congenite
 - d) Sindrome della morte improvvisa

OPPIACEI E GRAVIDANZA

- L'uso di eroina in gravidanza è stata correlato ad aumentato rischio di:
- □ ABORTO
- □ RITARDI DI CRESCITA INTRAUTERINA (IUGR)
- □ PREMATURITA'
- □ BASSO PESO NEONATALE
- □ MORTE INFANTILE IMPROVVISA

Il figlio di madre tossicodipendente

L'uso di eroina durante la gravidanza è pericolosissimo, i neonati vanno incontro ad una rischiosa **sindrome d'astinenza** perché vengono privati della droga che arrivava loro regolarmente attraverso la placenta. L'assunzione di eroina, ma anche la disassuefazione, può causare aborti, il bambino può nascere prematuramente e può morire in maniera improvvisa.

Durante la gravidanza può essere prescritta alla madre una terapia basata sul metadone, che ha però gravi effetti collaterali, può creare, infatti, dipendenza fisica da metadone nel bambino e causare danni al feto.

DERIVATI DELLA CANNABIS E GRAVIDANZA

Nei neonati si osservano:

- alterata risposta agli stimoli visivi
- pianto stridulo
- tremori

Durante l'infanzia e l'età prescolare si osservano:

- problemi comportamentali
- ridotte performances nell'esecuzione di prove di percezione visiva e nella comprensione del linguaggio
- disturbi dell'attenzione e della memoria

CANNABINOIDI E GRAVIDANZA

E' stato osservato che neonati da donne che avevano consumato marijuana durante la gravidanza erano più piccoli di quelli nati da madri che non ne facevano uso.

Alcuni studi dimostrano inoltre che il principio attivo contenuto nei derivati della cannabis, il delta-9-tetraidrocanabinolo (THC), in grado di attraversare la placenta, sarebbe responsabile di alterazioni dello sviluppo motorio dei neonati, nelle madri che fanno uso di marijuana nel primo mese di allattamento.

Studi condotti su embrioni di topo dimostrerebbero che l'attivazione dei recettori per i cannabinoidi impedirebbe il proseguimento della crescita.

SPINELLO: "È ORA CHE FINIAMOLA"?

- Nel Lancet di agosto è stata pubblicata la più estesa metanalisi fino ad ora eseguita riguardante il possibile nesso causale tra uso della *Cannabis* e sviluppo successivo di disturbi psichiatrici. L'analisi critica dei dati permette di concludere che un uso moderato (una volta per settimana) di *Cannabis* aumenta il rischio di psicosi nel proseguo della vita del 40%, con un chiaro effetto dose-effetto, tanto che l'uso abituale può aumentare il rischio fino al 200%. Un trend analogo sembra presente anche per altri disturbi della sfera affettiva (depressione, pensieri suicidari, stati d'ansia)
- Le conclusioni dello studio appaiono particolarmente forti e indiscutibili, poiché gli Autori hanno analizzato i dati tenendo conto delle possibili variabili confondenti: che cioè si trattasse di una causalità inversa - potrebbero essere soggetti psicopatici a usare più *Cannabis* - (sono stati così esclusi dall'analisi i pazienti che risultavano in qualche modo affetti da disturbi psichiatrici prima dell'uso di *Cannabis* o che ne avevano iniziato l'uso poco prima della diagnosi), che si confondesse una psicosi con una intossicazione acuta da *Cannabis*, che l'effetto psicopatogeno fosse da attribuire alla contemporanea assunzione di altre sostanze tossiche (alcol, altre droghe ecc.) .
- Nell'editoriale che accompagna l'articolo e che ribadisce come le conclusioni dello stesso siano tanto convincenti da imporre una campagna informativa specifica si fa anche qualche rapido calcolo: considerato che l'incidenza di schizofrenia tra i 15 e i 37 anni è dell'ordine del 40 x 100.000, in un Paese come il Regno Unito, dove almeno uno su 5 tra gli adolescenti fa uso di *Cannabis*, circa 800 casi/anno di schizofrenia potrebbero essere prevenuti dalla cessazione del consumo di *Cannabis*