

Estratti del Convegno del 19.10.19 a cura di Ludovica Aliberti, Luna Pelliccioli, Maria Rosaria Ambrosio, Maria Rita Gamberini

Ambulatorio delle Complicanze Endocrine della Talassemia, U.O di Endocrinologia, Sez di Endocrinologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli studi di Ferrara

U.O. di Day Hospital della Talassemia e delle Emoglobinopatie (DHTE), Centro HUB Regionale, Dipartimento di Biotecnologie, Trasfusionale e Laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria, Sant'Anna, Ferrara

The poster features a red background with a microscopic view of red blood cells and a chemical structure of a hemoglobin molecule. In the top right corner, there is a logo for 'CORSO DI FORMAZIONE E.C.M. Unità Crediti Formativi'. The main title is 'La fertilità nel paziente di sesso maschile con emoglobinopatia'. Below the title, the location is 'Arcispedale Sant'Anna AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI FERRARA Cona [FE]'. The date is '19 OTTOBRE 2019'. At the bottom, the scientific responsible parties are listed: 'Responsabili Scientifici del Corso: Dott.ssa Maria Rita GAMBERINI Prof.ssa Maria Rosaria AMBROSIO' and the scientific secretary: 'Segreteria scientifica: Dott.ssa Monica FORTINI Dott.ssa Elisa MARI'.

CORSO DI FORMAZIONE
E.C.M.
Unità Crediti Formativi

La **fertilità** nel
paziente di sesso **♂** maschile
con **emoglobinopatia**

Arcispedale Sant'Anna
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI FERRARA
Cona [FE]

19 OTTOBRE 2019

Responsabili Scientifici del Corso:
Dott.ssa Maria Rita GAMBERINI
Prof.ssa Maria Rosaria AMBROSIO

Segreteria scientifica:
Dott.ssa Monica FORTINI
Dott.ssa Elisa MARI

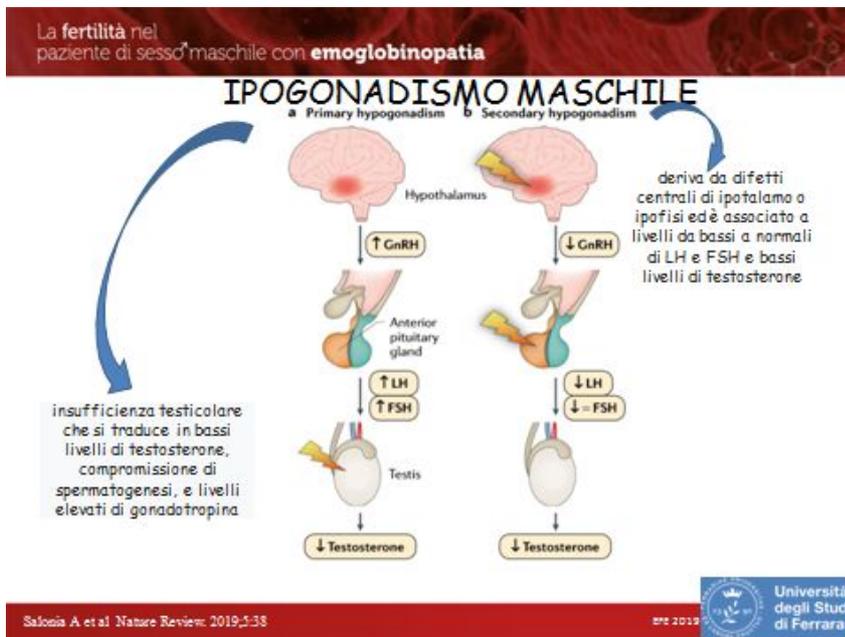
Cosa è l'ipogonadismo maschile ?

Con il termine ipogonadismo maschile si intende una condizione clinica dovuta all'incapacità dei testicoli di produrre livelli adeguati di testosterone e/o un normale numero di spermatozoi, a causa di una disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

L'ipogonadismo può essere ulteriormente definito in rapporto alla causa e sede del danno (testicolare, ipotalamo/ipofisi) e in rapporto al periodo di comparsa nel corso della vita (puberale, post-puberale)

L'ipogonadismo si classifica in (Diapositiva 1):

- Ipogonadismo primario: causato da un danno testicolare e caratterizzato da ridotti livelli di testosterone, alterazione della produzione di spermatozoi ed elevati livelli di gonadotropine.
- Ipogonadismo secondario/centrale: causato da difetti ipotalamici/ipofisari con valori di FSH ed LH inappropriatamente normali o bassi insieme a ridotti valori di testosterone e ad alterazione della produzione di spermatozoi



Diapositiva 1

Cosa è l'ipogonadismo puberale e come si manifesta?

La pubertà è il periodo della vita in cui il bambino cresce, matura e acquisisce le caratteristiche tipiche dell'individuo adulto. I cambiamenti fisici iniziano di solito intorno ai 11-12 anni e riguardano l'aumento della statura, lo sviluppo degli organi genitali, l'incremento della peluria; essi sono dovuti principalmente alla produzione del testosterone.

Nei pazienti con ipogonadismo si verifica un assente o incompleto sviluppo dei caratteri tipici del sesso maschile, a cui si associa spesso infertilità per un difetto di produzione degli spermatozoi

Più in dettaglio, i segni clinici sono le manifestazioni sono :

- Ridotto volume testicolare
- Ridotte dimensioni del pene
- Barba ridotta o assente

- Peli corporei (es. pubici ed ascellari) ridotti od assenti
- Ridotta forza e massa muscolare
- Nessun cambiamento del tono della voce
- Ridotta libido (desiderio sessuale)
- Ginecomastia (aumento delle ghiandole mammarie)
- Ridotto picco di massa ossea/osteoporosi
- Oligospermia (ridotto numero o assenza di spermatozoi nel liquido seminale)

Cosa è l'ipogonadismo post- puberale e come si manifesta?

L'ipogonadismo post-puberale è causato dalla carenza di testosterone in un individuo adulto che ha avuto in precedenza un normale sviluppo puberale.

In questo caso, le manifestazioni somatiche sono:

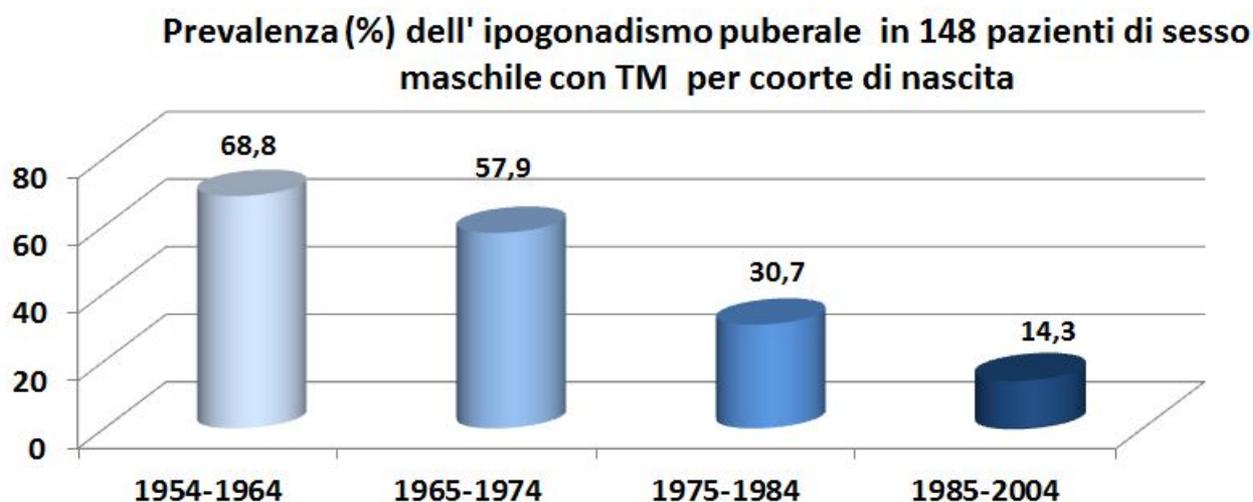
- Disfunzioni sessuali (disfunzione erettile o riduzione delle erezioni spontanee)
- Ridotta libido (desiderio sessuale)
- Astenia (stanchezza)
- Osteoporosi
- Ridotta massa e forza muscolare
- Ginecomastia
- Rarefazione della barba e della peluria corporea
- Alterazioni nella produzione di spermatozoi
- Sindrome metabolica (es. aumento del grasso addominale , dislipidemia)
- Ginecomastia
- Vampate di calore e sudorazione
- Umore deflesso (cambiamento dell'umore, depressione)
- Anemia

Qual è la prevalenza dell' ipogonadismo nella Talassemia Major?

L'ipogonadismo è l'endocrinopatia più frequentemente nei pazienti con talassemia major, e in molti studi essa riguarda il 50-70% dei soggetti in età puberale ed è dovuta quasi esclusivamente alla carenza di gonadotropine conseguente ad un danno ipofisario.

La prevalenza dell'ipogonadismo puberale si è ridotta in modo significativo nel corso degli ultimi decenni grazie al miglioramento della terapia trasfusionale e chelante.

I dati del Centro DHTE di Ferrara, relativi a 148 pazienti nati dal 1954 al 2004, sono illustrati nella diapositiva numero 2: la diagnosi di ipogonadismo puberale ha riguardato complessivamente il 48% dei pazienti; la distribuzione per anno di nascita mostra che la frequenza dei casi con ipogonadismo in età puberale è sensibilmente diminuita dal 68,8% nei nati nel decennio 1954-1964 al 14,3% in coloro nati tra il 1985 e il 2004 (Diapositiva 2)



Diapositiva 2

Il paziente con talassemia major che ha conseguito un normale sviluppo puberale, è esposto al rischio di sviluppare un quadro di ipogonadismo in età adulta, in una percentuale variabile dal 25% al 40% dei pazienti.

Nella Casistica del DHTE di Ferrara, la diagnosi di ipogonadismo post-puberale ha riguardato 18 pazienti su 68, con una prevalenza complessiva del 27%, ad una età variabile dai 21 ai 51 anni, senza nessuna differenza per coorte di nascita.

Quali sono le cause dell' ipogonadismo nella Talassemia Major?

La principale causa è l' eccesso di ferro, altamente tossico per la cellula quando viene superata una soglia di accumulo per cui si forma del ferro libero intracellulare da cui originano specie reattive dell'ossigeno che danneggiano gli organuli e le strutture cellulari fino a causarne la morte.

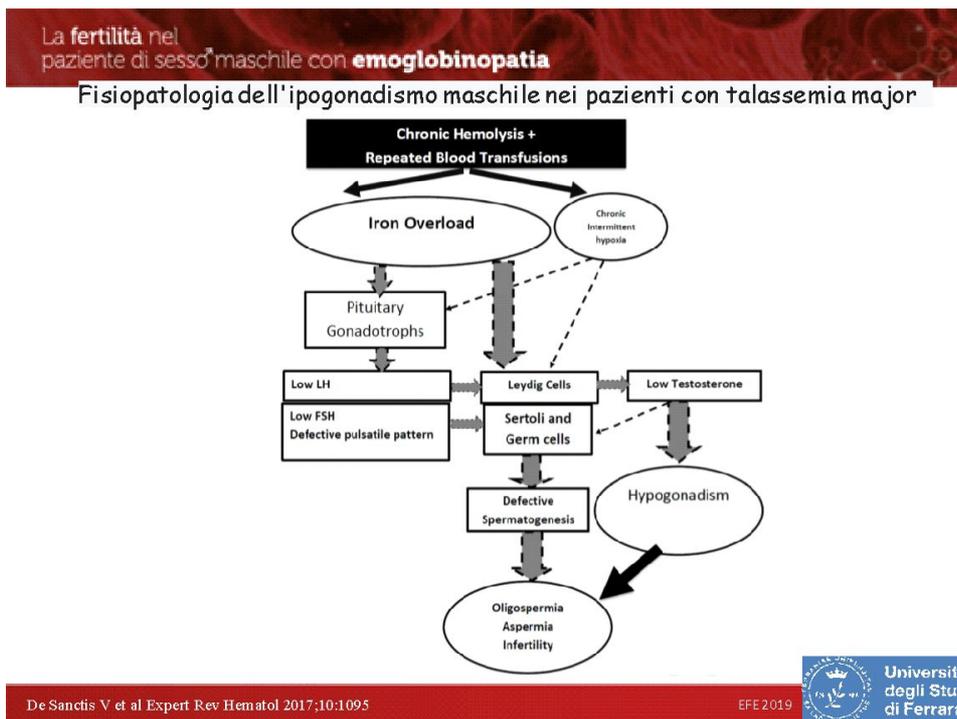
Nella talassemia major l'accumulo di ferro nell'ipofisi è la causa principale dell' ipogonadismo, che si osserva in età puberale e post puberale. La presenza di ferro nell'ipofisi è stata dimostrata sia in studi autoptici, sia in pazienti studiati con la risonanza magnetica. L'accumulo compare precocemente già dalla età di 7-8 anni, si accentua nella età puberale e, col tempo, si associa ad una riduzione del volume della ghiandola. La elevata suscettibilità e propensione della ipofisi ad accumulare ferro è legata alla presenza nelle cellule che producono gonadotropine (LH ed FSH) di particolari canali che facilitino l'ingresso di ferro.

Nella talassemia major l'accumulo di ferro si verifica anche nel testicolo, seppure fino ad ora non sia stato studiato in modo approfondito. La siderosi è descritta in alcuni referti biotici e in un unico studio con la risonanza magnetica. Essa può causare una disfunzione delle cellule testicolari di Leydig che producono il testosterone; di solito coesiste col più precoce danno ipofisario ipogonadico e diagnosticabile solo con test specifici di stimolo.

I fattori di rischio per la comparsa di ipogonadismo sono strettamente collegati sia all' apporto trasfusionale di ferro (severità del difetto molecolare del gene beta, inizio precoce della terapia trasfusionale) sia al controllo inadeguato dei depositi di ferro (ferritina > 2500 ng/ml, inizio tardivo della chelazione, scarsa adesione alla terapia chelante).

Oltre all'accumulo di ferro esistono altri possibili cause di ipogonadismo nei pazienti talassemici, quali una condizione di grave ipossiemia cronica (per una grave anemia), la coesistenza di altre endocrinopatie (come il diabete), la presenza di danno epatico (per l'accumulo marziale/epatite cronica da HCV) e di danno gonadico causato da farmaci (per esempio le terapie alchilanti eseguite per trapianto di midollo).

Le cause di ipogonadismo nella talassemia major sono riassunte nella Diapositiva 3



Diapositiva 3

Come si fa diagnosi di ipogonadismo?

Per la diagnosi di ipogonadismo in età puberale è necessaria una valutazione clinica periodica del paziente per documentare la presenza e la progressione dello sviluppo puberale a partire dalla età di 9 anni. La mancanza di segni di pubertà alla età di 14 anni o l'arresto della maturazione puberale necessita di indagine diagnostiche specifiche di laboratorio (FSH, LH, TT, PRL,) e strumentali (RM ipofisi)

Per la diagnosi di ipogonadismo in età adulta sono necessari ridotti livelli di testosterone e sintomi/segni compatibili con la carenza di questo androgeno.

Esistono diverse linee guida che non sono concordi sul cut off da utilizzare per il dosaggio del testosterone. Secondo una linea guida dell' "Endocrine Society" i soggetti adulti vengono definiti ipogonadici quando presentano dei livelli di testosterone < 3 ng/ml. Secondo le linee guida ISSAM e ISSM, invece, l'ipogonadismo è definito da valori di testosterone < 3.5 ng/ml. Inoltre, per il dosaggio, dovrebbe essere utilizzato un metodo accurato ed affidabile, che sia stato certificato da un controllo di qualità.

I livelli di testosterone subiscono variazioni circadiane e posso essere ridotti dall'assunzione di cibo o dal glucosio. Il testosterone, pertanto, deve essere misurato al mattino (orario ottimale: 8:00) e a digiuno. Livelli ridotti di testosterone devono essere confermati in almeno due misurazioni eseguite in giorni diversi. Nei pazienti con talassemia major, i livelli di testosterone possono subire variazioni in funzione della trasfusione (valori più bassi prima della trasfusione). Diapositiva 4. Consigliamo di eseguire il dosaggio del testosterone se possibile dopo la trasfusione tenendo conto dei livelli di emoglobina.

La fertilità nel paziente di sesso maschile con emoglobinopatia

Acute effects of blood transfusion on pituitary gonadal axis and sperm parameters in adolescents and young men with thalassemia major: A pilot study

Hormonal and sperm data before versus after blood transfusion in thalassemic men (n = 10).			
	Before	After	P value
Hemoglobin (g/dL)	8.7 ± 0.86	11.1 ± 0.82	.00046
LH (IU/L)	2.5 ± 1.65	3.8 ± 1.87	.049
FSH (IU/L)	3.3 ± 2.45	4.4 ± 2.27	.008
T (µmol/L)	16.5 ± 8	20 ± 8.8	.0018
Basal GH (ng/mL)	0.88 ± 1.3	ND	
Peak GH (ng/mL) after clonidine	6.7 ± 2.66	ND	
IGF-1 (µg/L)	173 ± 46	214 ± 61	.003
Seminal parameters			
Volume (mL)	1.65 ± 0.78	2.1 ± 0.58	.0406
Total sperm count (million/mL)	57.8 ± 38.3	166 ± 132	.0059
Rapid progressive motility (%)	23.9 ± 15.3	64.9 ± 12.6	.0026
Normal forms (%)	41.7 ± 17.6	48.3 ± 12.4	.045

Note: GH = growth hormone; IGF = insulin-like growth factor; ND = not done.
Soliman. Transfusion and spermatogenesis in TM. Fertil Steril 2012.

** An excellent study documenting the effects of anemia on pituitary gonadal axis and sperm parameters

Diapositiva 4

I metodi di dosaggio misurano il testosterone totale , ovvero quello legato alle proteine. Il testosterone libero, cioè la quota non legata alle proteine, può essere calcolato conoscendo i livelli delle proteine leganti in coloro che :

- hanno livelli di testosterone ai limiti inferiori di norma
- hanno delle condizioni che potrebbero alterare i livelli delle proteine leganti (SHBG) .

È importante sottolineare che non esiste un metodo affidabile per il dosaggio del testosterone libero e che questo deve essere calcolato tramite una formula specifica, sulla base del testosterone totale, albumina ed SHBG.

Non dovrebbe essere eseguito il dosaggio del testosterone in coloro che hanno una patologia acuta in atto, in chi è ricoverato e in chi effettua terapia per brevi periodi con farmaci soppressivi il testosterone (come gli oppioidi o i glucocorticoidi).

Per la definizione della sede dell'alterazione(ipofisaria o testicolare) possono essere richiesti test da stimolo

Quali esami ematochimici vanno richiesti per la diagnosi di ipogonadismo?

Vanno richiesti i seguenti esami ormonali :

- Testosterone totale
- FSH ed LH
- SHBG, albumina e testosterone libero calcolato
- Prolattina
- Estradiolo

Cosa sono i test di stimolo?

Sono dei test che servono a capire la sede dell'alterazione quando gli esami basali non sono completamente indicativi.

Test con somministrazione di GnRh

Il GnRh è un peptide ipotalamico che stimola le cellule ipofisarie a produrre LH ed FSH. Nell'ipogonadismo secondario (danno ipofisario) la produzione di FSH ed LH sarà bassa.

Test con somministrazione di Gonadotropina Corionica Umana (HCG)

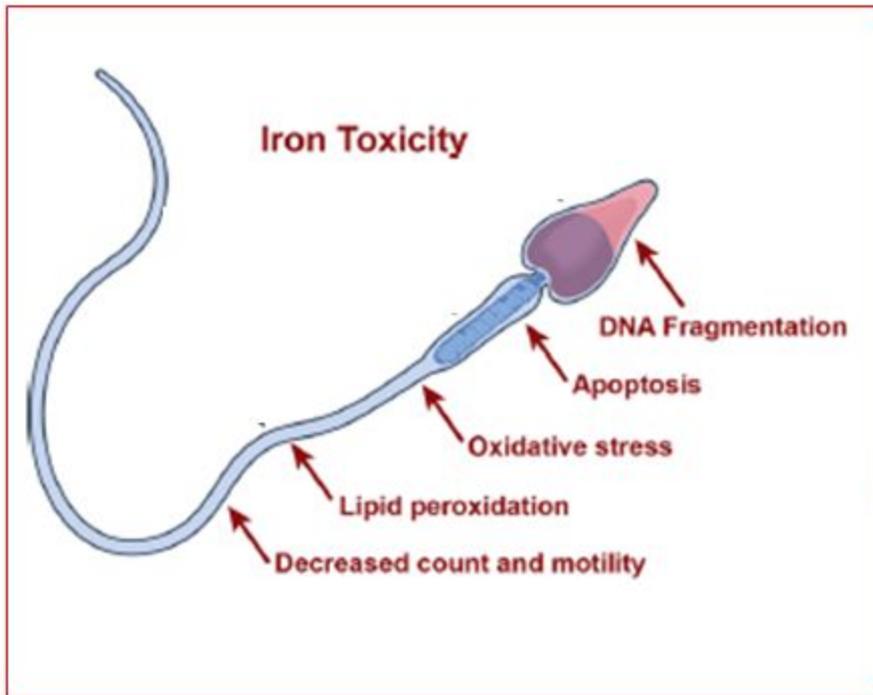
Il test consiste nella somministrazione intramuscolo di HCG (sostanza che agisce come LH) per valutare se il testicolo sia in grado di produrre testosterone. Quando è presente ipogonadismo primario (danno testicolare), il testicolo non sarà in grado di produrre testosterone sotto stimolo.

I pazienti con Talassemia Major possono avere problemi di fertilità?

Le alterazioni della spermatogenesi e la infertilità sono comuni nei pazienti con ipogonadismo.

Tuttavia, i soggetti con talassemia major possono avere alterazioni della qualità/ quantità di sperma anche in assenza di ipogonadismo.

L'esposizione al ferro delle cellule dei tubuli seminiferi è ritenuto il fattore causale principale, poiché esso genera stress ossidativo, danni al patrimonio genetico dello spermatozoo, con conseguente riduzione della conta e della motilità spermatica. (Diapositiva 5)



Diapositiva 5

La spermatogenesi può essere inoltre danneggiata da uno stato grave di anemia e ipossia cronica, da altre endocrinopatie associate come il diabete e il deficit di GH, dalla cirrosi, dal deficit di zinco e da altri fattori quali il fumo, la presenza di varicocele.

Non ci sono dati certi sugli effetti della terapia chelante sulla spermatogenesi.

Come si valuta la qualità del seme?

Per valutare la qualità del seme sono necessari 3 spermioigrammi, eseguiti a distanza di 2-3 mesi l'uno dall'altro e con un periodo di astinenza di circa 2-3 giorni.

La consegna del campione per l'analisi deve avvenire entro 1 h dalla raccolta evitando escursioni termiche. L'analisi del campione può essere influenzata da :

una raccolta incompleta

una scarsa eccitazione sessuale

mancato rispetto di astinenza totale nei 3 giorni precedenti la raccolta del campione

I parametri di riferimento sono quelli della WHO del 2010.

VOLUME (ml)	≥ 1.5
CONCENTRAZIONE (milioni/ml)	≥ 15
CONTA TOTALE (milioni)	≥ 39
MORFOLOGIA NORMALE (%)	≥ 4
VITALITA' (%)	≥ 58
GLOBULI BIANCHI (milioni/ml)	< 1

Come si cura l'ipogonadismo puberale?

L'induzione farmacologica della pubertà viene avviata quando è presente un'età ossea di almeno 12 anni. Il dosaggio dei farmaci deve essere incrementato molto lentamente (a distanza di 3-6 mesi) in modo da favorire la maturazione puberale e lo scatto puberale di crescita tipico di questa fase, ed evitare una saldatura precoce delle epifisi. Pertanto, in questa fase, deve essere eseguito uno stretto monitoraggio clinico e biochimico. I farmaci maggiormente utilizzati sono:

- Gonadotropina corionica (hCG)
- Esteri del testosterone

La hCG simula l'LH e consente l'aumento delle dimensioni testicolari. Si inizia con un dosaggio di 500-1000 U per 2 volte alla settimana, che verrà poi incrementato a distanza di 3-6 mesi in base alla risposta clinica e biochimica.

Gli esteri depot del testosterone (25-50 mg) vengono somministrati mensilmente per 3-6 mesi ed aumentati gradualmente di dosaggio (25 -50 mg) in base alla risposta clinica ed alla velocità di crescita. La completa dose virilizzante è di 75-100 mg im ogni 10 giorni (o 100 mg/m² per 2 volte al mese) e deve essere somministrata quando la crescita staturale è quasi arrestata.

Un altro farmaco utilizzato in "off-label" per l'induzione della pubertà è il testosterone gel. Ci sono in corso diversi studi osservazionali che ne dimostrano l'efficacia quando utilizzato in soggetti prepuberi.

Come si cura l'ipogonadismo post-puberale ?

È necessario iniziare una terapia sostitutiva a base di testosterone per migliorare i segni e sintomi legati all'ipogonadismo

Per l'androgenizzazione si utilizzano:

- Derivati del testosterone □ testosterone undecanoato, testosterone enantato, testosterone propionato, testosterone gel
- Gonadotropina Corionica

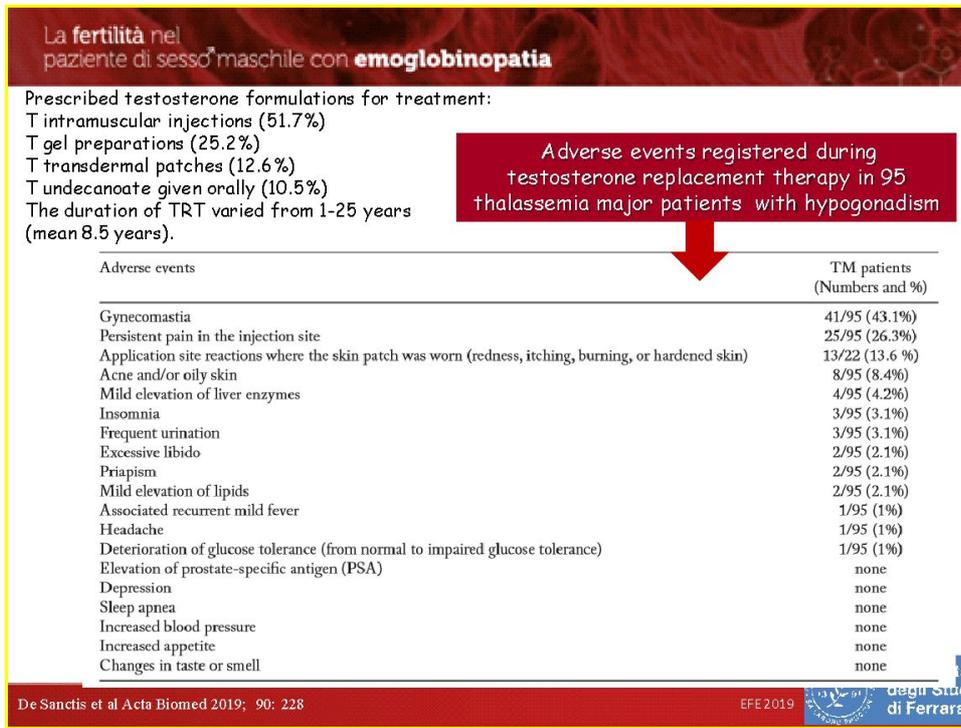
La carenza di androgeni può essere trattata utilizzando una qualsiasi delle formulazioni di testosterone approvate, prendendo in considerazione la farmacocinetica, le preferenze del paziente, il costo ed i potenziali effetti avversi specifici della formulazione (Diapositiva 6)

Formulazione	Via di somministrazione	Posologia	Vantaggi	Svantaggi
T undecanoato 40 mg capsule Fascia A,	Orale nota 36	1-4 capsule/die; massimo 1 capsula ogni 6 ore	Somministrazione orale	Somministrazioni frequenti
T enantato 250 mg fiale Fascia A,	Intramuscolare nota 36	1 fiala/2-4 settimane	Costo contenuto. Somministrazioni non giornaliere	Testosteronemia incostante nell'intervallo tra le somministrazioni
T propionato 100 mg fiale Fascia A,	Intramuscolare nota 36	1-½ fiala/3 giorni	Costo contenuto	Somministrazioni frequenti
T undecanoato 1000 mg fiale Fascia C	Intramuscolare	1 fiala/10-14 settimane	Somministrazione trimestrale	Volume di iniezione elevato (4 ml); lunga persistenza di eventuali effetti collaterali
T gel 50 mg bustine o tubetti Fascia C	Transdermica	1-2 bustine o tubetti/die	Comodità di impiego	Possibilità di trasferire il T per contatto ad altre persone. Costo elevato
T gel 10 mg tubi multidose Fascia A,	Transdermica nota 36	1-8 pressioni/die	Comodità di impiego Possibilità di personalizzare la posologia	Possibilità di trasferire il T per contatto ad altre persone. Costo elevato
T cerotto 15-22,5-30 mg Fascia C	Transdermica	2 cerotti/die o ogni 48 ore	Comodità di impiego	Possibile irritazione della cute

Diapositiva 6

L'obiettivo della terapia è quello di migliorare la sintomatologia clinica senza indurre effetti collaterali indesiderati. Non vi sono allo stato attuale dati sufficienti che permettono di stabilire correttamente quale sia il livello di testosterone circolante ideale per garantire l'efficacia e la sicurezza della terapia sostitutiva. Nella popolazione generale, un effetto terapeutico ottimale sembra garantito dal raggiungimento di concentrazioni sieriche di testosterone totale comprese tra 3.46 e 5.00 ng/ml, corrispondenti ai valori medio-bassi del normale range di riferimento del giovane adulto. Ovviamente, nel soggetto anziano devono essere considerati range di riferimento più bassi. La terapia va interrotta se non si osserva un miglioramento dei segni e sintomi dell'ipogonadismo, nonostante la correzione biochimica del testosterone, o, a maggior ragione, se vi è un

peggioramento delle condizioni cliniche del soggetto o in caso di effetti collaterali (vedi diapositiva 7)



Diapositiva 7

Il soggetto che ha iniziato la terapia con testosterone (T) deve essere rivalutato dopo 3-6 mesi dall'inizio del trattamento. Successivamente è sufficiente una valutazione annuale dei livelli di testosterone. Nei soggetti talassemici non va monitorato l'ematocrito

È importante la chelazione per prevenire l'ipogonadismo?

Una buona terapia chelante consente di raggiungere uno sviluppo puberale normale e di mantenere uno stato gonadico normale anche nelle età successive.

Nei pazienti con sovraccarico elevato di ferro possono intensificare la chelazione sia per favorire l'insorgenza della pubertà se assente/ ritardata, sia per indurre la remissione o il miglioramento dei sintomi/segni in caso di ipogonadismo postpuberale.

I 3 chelanti attualmente disponibili, utilizzabili in monoterapia o in associazione, sono:

- DFO (deferoxamina)
- DFP (deferiprone)
- DFX (deferasirox)

Gli obiettivi di trattamento generali sono :

- Hb pretrasfusionale compresa tra 9-10.5

- Ferritina < 1000 ng/ml
- LIC < 7 ug/gtes
- T2 Cardiaca > 20 ms

Come si può indurre la fertilità nell'ipogonadismo ?

Nell'ipogonadismo secondario vengono utilizzati FSH ed HCG che stimolano il testicolo a produrre testosterone e migliorano la spermatogenesi. Alcuni studi mostrano come la terapia con analoghi del testosterone possa ridurre la capacità riproduttiva del testicolo.

Il regime iniziale di hCG è di 1,000 - 2,000 IU somministrati i.m. per 2 volte alla settimana. La risposta clinica è monitorata tramite il dosaggio del testosterone ogni 2-3 mesi. Variazioni del dosaggio di h-CG possono essere necessarie per il trattamento ottimale.

Per indurre la spermatogenesi occorre la somministrazione contemporaneamente FSH. Questo farmaco va iniziato ad una dose di 75-150 U per 3 volte alla settimana (nota AIFA 74). Possono essere necessari anche 8 mesi per migliorare lo spermiogramma.

Le gonadotropine non sono utilizzate nell'ipogonadismo primario.

Cosa si può fare se lo spermiogramma non migliora o in caso di ipogonadismo primario?

In questi casi è utile ricercare gli spermatozoi o i loro precursori nel testicolo attraverso una biopsia.

La TESE una biopsia del tessuto testicolare che consente di recuperare spermatozoi da un piccolo frammento di tessuto del testicolo asportato chirurgicamente. Può essere effettuata in anestesia locale, loco-regionale o in sedazione profonda. Il chirurgo incide il tessuto che ricopre il testicolo (tunica albuginea) e preleva una sezione dei tubuli seminiferi per l'estrazione degli spermatozoi. Il prelievo può essere singolo o multiplo nello stesso testicolo.

La micro TESE utilizza un microscopio chirurgico ad elevatissima risoluzione per poter ingrandire l'area dove eseguire la biopsia, in modo da individuare con grande accuratezza dove siano situati gli spermatozoi da estrarre.

Un'ulteriore ipotesi è quella di eseguire una fecondazione eterologa, utilizzando spermatozoi di donatori, depositati nelle banche del seme.

La IVF (fertilizzazione in vitro) e la ICSI (intra citoplasmatic sperm injection) sono procedure di fecondazione assistita da considerare in caso di infertilità e che devono essere eseguite presso Centri dedicati, con approccio multidisciplinare.

E' consigliato il congelamento del seme nel paziente con talassemia ?

La crioconservazione di spermatozoi è una tecnica che consente di mantenere gli spermatozoi in uno stato vitale, utilizzando temperature criogeniche (-196 °C), anche per molti anni.

I pazienti che si accettano di seguire tale procedura, potranno utilizzare in futuro i propri spermatozoi al fine di ottenere una gravidanza tramite tecniche di procreazione medicalmente assistita.

La conservazione del seme è consigliata nei pazienti con talassemia in queste situazioni:

- Al completamento dello sviluppo puberale spontaneo
- Dopo terapie di induzione delle spermatogenesi
- In previsione di terapie che possono danneggiare la spermatogenesi (trapianto di midollo, terapia genica, uso di farmaci quali l'idrossiurea)

Qual è la percentuale di convivenza/matrimonio nei pazienti con talassemia? C'è differenza con la popolazione generale?

In una recente indagine eseguita nel Centro DHTE di Ferrara, sono stati considerati un totale di 132 pazienti adulti , di cui 105 pazienti con Talassemia major e 27 con talassemia intermedia; il 53.8% dei soggetti talassemici era convivente o sposato al momento dell'indagine . Tra i soggetti con TM circa la metà (55,2%) era o era stata sposata/convivente ; nei pazienti con TI la prevalenza era più elevata (70,4%), ma non significativa (Diapositiva 8)

D.H.T.E - 1/10/2019

* TM vs TI : ns			
sposati/conviventi Al 1/10/2019	TM (105)	TI (27)	Prevalenza totale
si	53 (50,4%)	18(66,6%)	53,8%*
No	52	9	
in precedenza			
Vedovo	1/52	1/9	
Separazione	4/52	0	
Almeno 1 matrimonio/ convivenza	58 (55,2%)	19 (70,4%)	58,3%*
Coppie omosessuali	0	1	
Coppie con 2 componenti TM-TI	1	0	
n° convivenze/matr ≥2	7	1	

Diapositiva 8

Nei soggetti con TI l'età anagrafica alla convivenza/matrimonio era più bassa (28.6 anni) rispetto a quella dei soggetti con TM (33.7 anni)

Dal primo matrimonio avvenuto nel 1979, si è verificato un aumento progressivo dell'età alla convivenza/matrimonio, analogamente a quanto si deduce dai dati ISTAT relativi alla popolazione

italiana. Questo parallelismo è sicuramente attribuibile alle diverse condizioni economico-lavorative dei giovani nel nostro paese.

La presenza di ipogonadismo influenza la possibilità di realizzare una convivenza?

Nella casistica del Centro DHTE di Ferrara, il 60.8% dei soggetti eugonadici, il 41.8% dei soggetti con ipogonadismo puberale ed il 75% dei soggetti con ipogonadismo post-puberale hanno avuto almeno una esperienza di convivenza/matrimonio. I dati indicano che la presenza di un ipogonadismo in epoca puberale influenza negativamente la possibilità di vivere in coppia.

Quanti pazienti con talassemia hanno figli e a quale età? C'è la differenza rispetto alla popolazione generale?

Nella casistica del DHTE di Ferrara, tra i 72 pazienti talassemici conviventi/sposati presi in esame, 45 pazienti (59,2%) sono diventati padre (72% dei TI e il 55% dei TM). Il numero totale di figli è stato di 75; non è stata osservata una sostanziale differenza tra i soggetti con TM e quelli con TI per l'età al primo figlio, né per il numero di figli.

L'età mediana al primo figlio è risultata di 35,3 anni, con una tendenza all'incremento della età a partire dal 1981 (anno della prima nascita) fino ad oggi, con andamento analogo a quanto si osserva nei dati ISTAT relativi alla popolazione generale italiana.

Quale è stata la modalità di concepimento?

Per i 45 pazienti che hanno avuto figli, il concepimento è stato naturale per la maggior parte dei casi (31 soggetti, 71.1%); per gli altri pazienti il 15% (7 soggetti) ha avuto un concepimento in seguito all'induzione con gonadotropine e il 13.3% (6 soggetti) ha utilizzato la fecondazione assistita. In nessun caso è stata utilizzata la donazione degli spermatozoi. Inoltre nessun paziente è diventato padre per adozione.