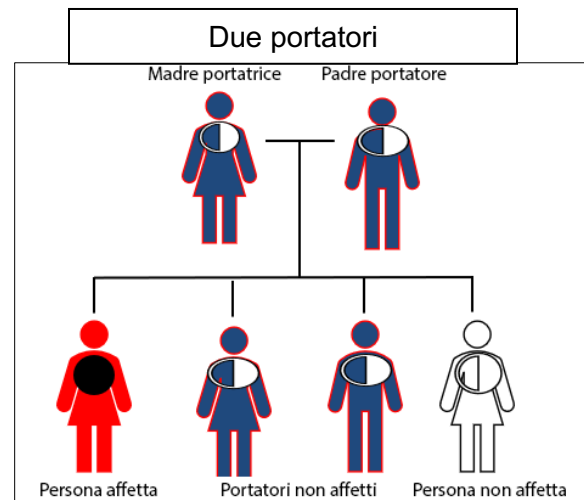


AVERE FIGLI QUANDO SEI AFFETTO DA MALATTIA DI POMPE

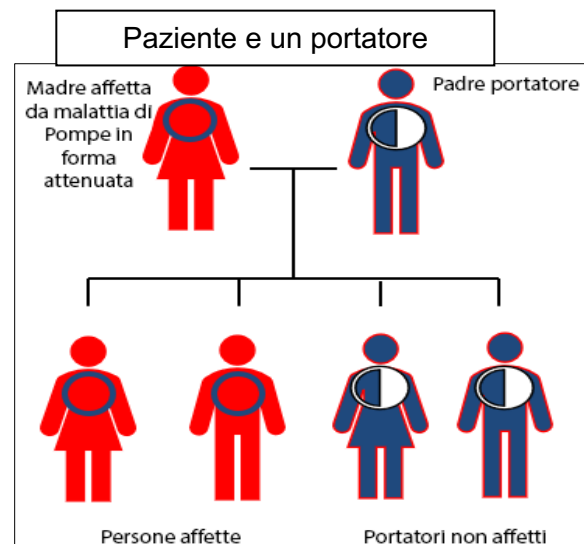
La Malattia di Pompe è una malattia genetica. Le malattie genetiche sono causate da anomalie di un gene (o di più geni) o dei cromosomi e sono trasmesse dai genitori ai figli attraverso i geni. I geni sono le unità di base dell'ereditarietà e consistono in piccoli segmenti di DNA che contengono le istruzioni dei processi e delle strutture del corpo umano, così come le caratteristiche che rendono una persona unica. Alcuni geni controllano tratti e caratteristiche quali sesso, altezza e colore degli occhi. Altri controllano i processi fisiologici, come la produzione di enzimi che aiutano le funzioni del corpo.

La Malattia di Pompe è causata da una mutazione genetica che blocca la produzione di un enzima (un tipo di proteina) chiamato *alfa-glucosidase acida*, che può provocare danni ai muscoli di tutto il corpo. Si può contrarre la Malattia di Pompe solamente ereditando una copia del gene difettoso da ogni genitore, come mostrato in questo schema. Questo processo è chiamato *ereditarietà autosomica recessiva*. Se entrambi i genitori sono portatori della Malattia di Pompe, vi è 1 possibilità su 4 di avere un figlio affetto da questa malattia. Per questo motivo uomini e donne che hanno una storia familiare di Malattia di Pompe dovrebbero porsi il problema del concepimento di figli.



Le possibilità di avere un figlio con Malattia di Pompe aumentano se uno dei genitori è affetto da tale malattia. Di conseguenza, i partner di pazienti con Malattia di Pompe potrebbero voler sapere se questi ultimi sono portatori del gene difettoso. Allo stesso modo, se un portatore e una persona affetta da Malattia di Pompe hanno un figlio, vi è un 50% di probabilità che il bambino avrà la malattia.

Le donne affette da Malattia di Pompe potrebbero preoccuparsi per i rischi sulla salute derivanti da una gravidanza, a causa dello sforzo aggiuntivo che tale condizione comporta sul corpo e sulla salute.



AVERE FIGLI QUANDO SEI AFFETTO DA MALATTIA DI POMPE

Se stai pensando di avere un figlio è importante che tu sia consapevole delle possibilità di trasmettere la malattia e dei problemi che potrebbero insorgere prima, durante e dopo la gravidanza. Se hai già avuto figli, potresti voler sapere se questi rischiano di essere affetti da Malattia di Pompe o se potrebbero essere portatori. Questo opuscolo risponderà ad alcune domande che potrebbero venirti in mente e descrive i test che si possono effettuare per sapere se il tuo bambino sarà affetto da Malattia di Pompe.

D: Che cos'è la genetica umana e che cosa succede a chi è affetto da Malattia di Pompe?

R: La struttura genetica umana è codificata in una struttura chimica complessa chiamata DNA (abbreviazione di acido desossiribonucleico [deoxyribonucleic acid, DNA]). Le molecole di DNA formano le basi delle strutture chiamate cromosomi. Ogni persona ha 46 cromosomi, raggruppati in 23 coppie, collocati all'interno del nucleo cellulare. Ogni cromosoma è a sua volta suddiviso in migliaia di segmenti più piccoli chiamati geni.

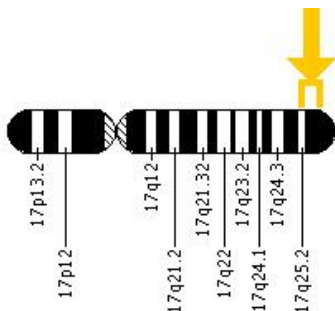
Tra le 23 coppie di cromosomi, una coppia, chiamata cromosomi sessuali, determina il sesso di una persona. Le altre 22 coppie di cromosomi, chiamati autosomi, determinano tutti i tratti non legati al sesso.

Dal momento che i geni sono una parte dei cromosomi, anch'essi si presentano in coppia; durante la riproduzione, ogni genitore trasmette alla prole una copia di metà del proprio materiale genetico.

Ogni coppia di gene lavora insieme per controllare una specifica funzione o attività all'interno della cellula. Alcuni hanno un ruolo poco significativo, quale la definizione del colore degli occhi e dei capelli, altri invece controllano attività cellulari importanti, ad esempio la produzione di enzimi vitali necessari per le funzioni dell'organismo.

Una mutazione genetica è un'alterazione permanente in un gene. La malattia è il risultato dell'impossibilità da parte del gene di produrre una proteina di cui l'organismo necessita per svolgere le sue normali funzioni. Le malattie derivanti dalle mutazioni genetiche possono essere debilitanti in modo più o meno grave, o persino fatali.

Il gene che causa la Malattia di Pompe è chiamato GAA ed è localizzato nel cromosoma 17, che è un cromosoma autosomico (puoi trovare maggiori informazioni nella sezione intitolata "Eterogeneità genetica").



AVERE FIGLI QUANDO SEI AFFETTO DA MALATTIA DI POMPE

Il gene GAA può essere caratterizzato da diversi difetti o mutazioni. Molte persone affette da Malattia di Pompe ereditano due differenti mutazioni del gene GAA, una per ciascun genitore. I ricercatori hanno già identificato circa 500 diverse mutazioni (anche se non tutte provocano necessariamente la Malattia di Pompe), e molte altre continuano ad essere scoperte.

Per maggiori informazioni sulla eterogeneità genetica si consiglia di consultare il sito Web Centro Pompe, Erasmus MC Rotterdam.

D: Che cosa significa essere portatore della Malattia di Pompe?

R: il termine “portatore”, quando utilizzato in relazione alla Malattia di Pompe, descrive una persona che potrebbe potenzialmente trasmettere la malattia ai figli, ma che di fatto non è lei stessa affetta da tale malattia. Questo succede perché i portatori della Malattia di Pompe presentano una copia difettosa del gene GAA, mentre chi ne è affetto ne ha due. La copia buona del gene GAA posseduta dal portatore permette la produzione di enzimi sufficienti a consentire il funzionamento adeguato delle cellule. L’attività enzimatica di un portatore è solitamente inferiore a quella normale, anche in assenza di sintomi.

D: La Malattia di Pompe può colpire maggiormente un particolare gruppo etnico?

R: La ricerca ha evidenziato che la Malattia di Pompe è una patologia pan-etnica, ovvero che colpisce persone di tutte le etnie e razze. Risulta esserci un’incidenza leggermente maggiore in alcuni gruppi, quali:

- Nella forma infantile, pare che ci sia una maggiore incidenza tra afro-americani e bambini della Cina meridionale e di Taiwan.
- Tra gli adulti, la malattia ha un’incidenza maggiore nei Paesi Bassi.

Inoltre, specifiche mutazioni del gene sono state riscontrate maggiormente in alcuni gruppi etnici o nazionalità. Non è ancora stato chiarito perché ci sia questa maggiore incidenza in alcuni gruppi etnici, sebbene le basi genetiche della malattia e l’ereditarietà familiare costituiscano i fattori più determinanti.

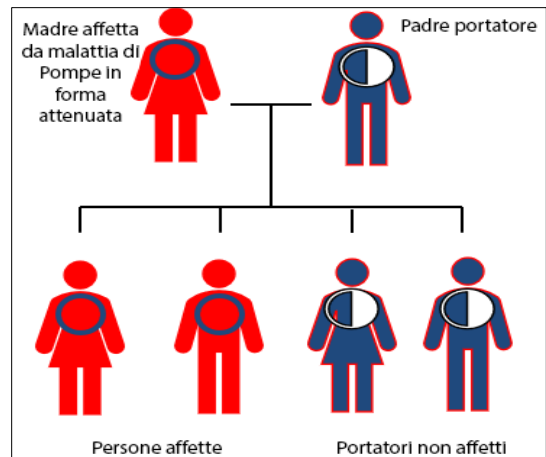
D: Come si eredita la Malattia di Pompe?

R: La Malattia di Pompe è un disturbo genetico, trasmesso da genitore a figlio in modo autosomico recessivo. Le malattie autosomiche recessive sono relativamente rare e per contrarre la Malattia di Pompe bisogna ereditare la copia del gene difettoso da entrambi i genitori, non da uno solo di essi. Ciò significa che entrambi i genitori devono essere portatori di almeno una copia del gene difettoso.

AVERE FIGLI QUANDO SEI AFFETTO DA MALATTIA DI POMPE

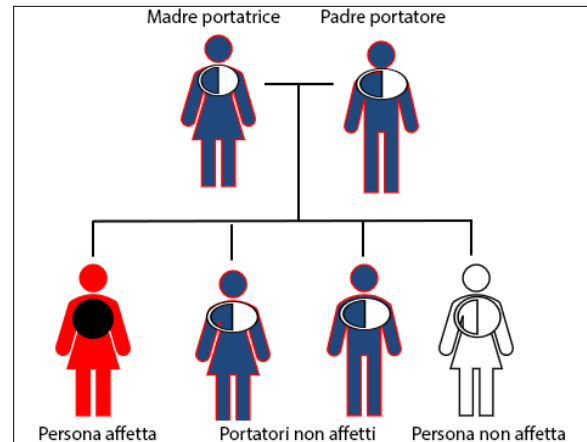
Scenari legati all'ereditarietà:

- Se un solo genitore ha la Malattia di Pompe e l'altro non è affetto:
 - 100% di probabilità che il figlio sia portatore. Il genitore con la Malattia di Pompe ha due copie del gene difettoso, quindi il figlio sarà sempre portatore di una copia del gene difettoso ereditato da questo genitore e di una copia del gene buono ereditato dal genitore non affetto.
- Se un genitore ha la Malattia di Pompe e l'altro è portatore:
 - 50% di probabilità che il figlio contragga la malattia. Il bambino erediterà una copia del gene difettoso dal genitore con Malattia di Pompe e avrà il 50% di probabilità di ereditare una seconda copia del gene difettoso dal genitore portatore.
 - 50% di probabilità che il figlio sia un portatore. Il bambino erediterà una copia del gene difettoso dal genitore con Malattia di Pompe e avrà il 50% di probabilità di ereditare una copia del gene buono dal genitore portatore.
- Se un genitore è portatore della Malattia di Pompe e l'altro genitore non è affetto:
 - Il figlio non può contrarre la malattia. Il bambino erediterà sempre una copia del gene buono dal genitore che non è affetto e ha il 50% delle probabilità di ereditare un secondo gene buono dal genitore portatore.
 - 50% di probabilità che il figlio sia un portatore. Il bambino erediterà sempre una copia del gene buono dal genitore non affetto e ha il 50% delle probabilità di ereditare una copia del gene difettoso dal genitore che è portatore.



AVERE FIGLI QUANDO SEI AFFETTO DA MALATTIA DI POMPE

- Se entrambi i genitori sono portatori, ogni figlio ha:
 - 25% di probabilità di avere la malattia
 - 50% di probabilità di essere un portatore della malattia
 - 25% di probabilità di non avere la malattia e non essere portatore



D: Io ho una storia familiare di Malattia di Pompe. Esistono dei test che permettono a me e al mio partner di determinare se siamo portatori?

R: In molti Paesi sono disponibili test preconcezionali per verificare se i genitori sono portatori del gene della Malattia di Pompe. Il test preconcezionale deve essere eseguito sotto la guida di un Consulente genetico e implica il prelievo di saliva o di sangue, la separazione del DNA dalle cellule e la ricerca delle specifiche mutazioni che causano la Malattia di Pompe. Il test molecolare delle mutazioni del DNA è fattibile grazie al fatto che sono state identificate più di 500 mutazioni del gene GAA nelle persone affette da Malattia di Pompe. Alcune di queste mutazioni sono limitate a determinate etnie.

L'analisi delle mutazioni è l'unico modo per identificare i portatori, persone che non hanno la malattia, ma che "trasportano" il gene difettoso che può essere trasmesso ai figli. Ecco perché è particolarmente importante identificare i portatori all'interno di famiglie con una storia familiare di malattia. Resta inteso, tuttavia, che il test preconcezionale potrebbe non essere definitivo, poiché non tutte le mutazioni per la Malattia di Pompe sono state identificate.

D: Attualmente io sono incinta. C'è un modo per determinare se il bambino che porto in grembo ha la Malattia di Pompe?

R: Sì, esistono gli screening prenatali che possono essere effettuati all'inizio della gravidanza e che permettono di accertare se il feto (il nascituro) è affetto da Malattia di Pompe.

Il *campione di villi coriali* (minuscoli bastoncini che si trovano nella placenta), o CVS, viene prelevato tra la 10^a e la 12^a settimana di gestazione. Questo test viene effettuato prelevando un piccolo campione di tessuto dalla placenta in via di sviluppo (un organo che collega lo sviluppo del feto alla parete uterina permettendo l'apporto nutrizionale, l'eliminazione delle scorie e lo scambio di gas attraverso il sangue materno) e misurando

AVERE FIGLI QUANDO SEI AFFETTO DA MALATTIA DI POMPE

l'attività enzimatica.

Il test prenatale si può effettuare anche attraverso l'analisi enzimatica effettuata sugli amniociti (cellule del feto presenti nel liquido amniotico) prelevati dal liquido amniotico (amniocentesi). L'amniocentesi può essere effettuata a partire dalla 12^a settimana di gravidanza e può fornire risultati nel giro di pochi giorni. Questo test controlla l'attività enzimatica e permette l'analisi del DNA testando le cellule presenti nel liquido del grembo materno.

Il test del DNA può essere fatto anche per confrontare il DNA del feto con quello dei genitori o un fratello o una sorella non affetti.

I risultati di questi test prenatali possono aiutare nelle scelte riguardanti la gravidanza e preparare i genitori all'arrivo del bambino.

D: Nella mia famiglia c'è una storia di Malattia di Pompe e il mio medico mi ha suggerito di effettuare un consulto genetico prima di avviare una gravidanza. Che cos'è un Consulente genetico?

R: I Consulenti genetici sono operatori sanitari specializzati, e con esperienza, unicamente nelle aree di medicina genetica e consulenza. I Consulenti genetici lavorano come membri di un team specializzato che fornisce una valutazione dei rischi, informa e supporta le persone e i familiari a rischio o ai quali è stata diagnosticata una malattia ereditaria come la Malattia di Pompe. I Consulenti genetici sono anche in grado di interpretare i test genetici, fornire un consulto di supporto e agire in veste di rappresentanti dei pazienti.

Se tu o un tuo familiare siete affetti o portatori della Malattia di Pompe, il consulente genetico ti può aiutare a capire le probabilità di avere un bambino con la malattia. Incontrare un consulente genetico **prima della gravidanza** ti potrà aiutare a prendere coscienza di tutte le questioni derivanti dalla tua decisione di avere un bambino:

Un consulente genetico sarà in grado di:

- Spiegare alla famiglia i meccanismi ereditari e identificare individui potenzialmente a rischio
- Fornire informazioni bilanciate su ciò che il test genetico implica, in modo da supportare eventuali decisioni su chi testare
- Aiutare i membri della famiglia ad affrontare risultati positivi dei test
- Fornire una guida su questioni genetiche relative a pianificazioni familiari e test prenatali.

Se sei già incinta, il Consulente genetico potrà parlare con te dei test prenatali per il tuo bambino non ancora nato. Dovresti scegliere di proseguire con i test genetici; il Consulente genetico ti aiuterà a fissare gli appuntamenti per i test e ti fornirà il supporto

AVERE FIGLI QUANDO SEI AFFETTO DA MALATTIA DI POMPE

di cui necessiti una volta ricevuti i risultati. Ad esempio, se risulta che il bambino che hai in grembo è affetto da Malattia di Pompe, il Consulente genetico potrà aiutarti ad esplorare le opzioni e aiutarti nelle difficili scelte che dovrai affrontare. Siccome i test e l'attesa dei risultati richiedono tempo, è importante richiedere la consulenza genetica il più presto possibile.

D: Se resto incinta, verrò trattata con la Terapia enzimatica sostitutiva?

R: Per gli articoli clinici su Sostituzione enzimatica e gravidanza si vedano i link di seguito
Rif 1 e 2

D: Posso rimanere incinta se ho la Malattia di Pompe?

R: La Malattia di Pompe non sembra avere effetti sulla fertilità (la capacità di concepire figli). Le donne alle quali è stata diagnosticata la Malattia di Pompe non sembra siano a rischio di aborto spontaneo.

D: Ho la Malattia di Pompe e voglio mettere su famiglia. Come può una gravidanza condizionare la mia salute?

R: Sebbene la Malattia di Pompe non dovrebbe influire sulla tua capacità di rimanere incinta o portare a termine una gravidanza, ci sono alcune considerazioni da fare, soprattutto se ne sei affetta in forma grave. Dovresti discutere con il tuo specialista su questioni quali aumento di peso, alterazioni nella respirazione, parto e recupero.

Dove trovare maggiori informazioni: vedere la sezione “Per saperne di più”

Ref 1 Genetic counseling in Pompe disease

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3298105/?report=classic>

Antonella Taglia, Esther Picillo, Paola D'Ambrosio, Maria Rosaria Cecio, Emanuela Viggiano, e Luisa Politano

Ref 2 Pompe disease treated with enzyme replacement therapy in pregnancy

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33035415/>

Zoltán Grosz¹, Katalin Visy Várdi², Judit Mária Molnár¹

La presente pubblicazione si prefigge di fornire informazioni generali sul tema trattato. Viene distribuita come servizio pubblico erogato dall'IPA - International Pompe Association, fermo restando che l'IPA non si impegna a fornire prestazioni mediche o altri servizi professionali. La medicina è una scienza in costante evoluzione. L'errore umano e i cambiamenti della prassi medica non consentono di garantire la precisione di materiali che trattano una materia così complessa. Le presenti informazioni devono essere pertanto confermate da altre fonti, in particolare da quella medica.