

Talidomide e malformazioni congenite

Breve sintesi per l'Audizione richiesta dalla Commissione Igiene e Sanità del Senato, 2 Febbraio 2016.

Pierpaolo Mastroiacovo (vedi sintesi del CV in appendice)

Nel corso del 1961 fu dapprima sospettata e poi individuata la relazione tra focomelia o “sindrome da talidomide”¹ e la talidomide in Germania e in Australia (Lenz 1961 e 1962a, Mc Bride 1961). Alla fine di Novembre 1961 la talidomide fu ritirata dal commercio in Germania e Inghilterra (In Italia nel Settembre 1962).

All'epoca l'Europa fu colta totalmente impreparata. Non esisteva un'efficiente registrazione delle malformazioni congenite e tanto meno una registrazione sistematica delle anamnesi gravidiche. Ciò impedì, e in seguito ha impedito, una conoscenza valida e completa delle malformazioni attribuibili alla talidomide e della dimensione del rischio ad essa associato².

Le conoscenze attuali sono basate principalmente sulle segnalazioni sporadiche di casi affetti (case report) (ad esempio: Lenz e Knapp 1962b, 1962c, Knapp e Lenz 1963a, 1963b) e soprattutto sulle casistiche osservate e/o analizzate da Smithells (1965, 1973, 1992) e Newman (1977, 1985) in particolare nell'ambito del Thalidomide Trust istituito in Gran Bretagna nell'Agosto del 1973³.

Dall'analisi di queste pubblicazioni, e da colloqui personali avuti con il Prof Smithells (è stato direttore del centro attualmente da me diretto), emergono i criteri di inclusione ed esclusione delle malformazioni congenite, in particolare delle ipo-agenesie⁴ degli arti, attribuibili plausibilmente a esposizione alla talidomide durante il periodo critico della vita prenatale [34-50 giorni, dalla data dell'ultima mestruazione (≈ 5 -7 settimane di gestazione)].

Tali criteri sono indicati nella tabella 1 e tabella 2.

Per una migliore comprensione delle tabelle si veda il glossario.

Va ricordato che non esiste un difetto che indichi al 100% l'avvenuta esposizione alla talidomide. Neppure per la focomelia, la più tipica alterazione degli arti associata all'esposizione alla talidomide. Uno degli studi più affidabili effettuato in Svezia in anni in cui la talidomide ormai non era più usata (1965-1979) indica una frequenza di focomelia totale di 4.2 per 100.000 nati e di quella bilaterale di 2.0 per 100.000 nati (Kallen, 1984). Più frequenti le altre tipologie di malformazioni degli arti ritenute possibili dopo l'esposizione alla talidomide.

¹ Il termine “sindrome” è giustificato dal fatto che la talidomide può causare un quadro malformativo complesso caratterizzato da ipo-agenesie degli arti (in particolare e più tipicamente) e da anomalie di altri organi quali: orecchio, occhio, nervi facciali, apparato cardio-vascolare, gastro-intestinale, e renale.

² L'unico studio prospettico di coorte è stato eseguito in Australia nell'ambito di un trial clinico in donne in gravidanza quando era ignoto l'effetto teratogeno (McBride, 1963). Il rischio assoluto di ipo-agenesie degli arti degli arti negli esposti è risultato del 42% (10 su 24) e quello nei non esposti di 0.24% (51/21,485). Oggigiorno, considerando anche altre osservazioni si stima che una ipo-agenesia degli arti si verifichi nel 20 - 50% dei feti esposti durante il periodo critico (Newman, 1985).

³ <http://www.thalidomidetrust.org/public/the-story-of-the-trust/> (consultato il 31-1-2016).

⁴ In inglese “limb reduction defects (LRD) o “limb deficiencies (LD).

Tabella 1. Criteri di inclusione: ipo-agenesie degli arti plausibilmente attribuibili alla talidomide

| Arti superiori | Arti inferiori | Gruppo e frequenza osservata da Smithells (1973) su 154 casi analizzati |
|--|---|---|
| Focomelia o amelia (*) | Focomelia o amelia (*), più o meno grave, o normali | Gruppo 1 – 2 – 3 N=83 53.9% (§) |
| Difetti pre-assiali (radio – pollice **) | Focomelia o ipoplasia femorale grave | Gruppo 4 N=10 6.5% |
| Normali | Difetti gravi (amelia (*), focomelia, ipoplasia femorale) | Gruppo 5 N=3 1.9% |
| Difetti pre-assiali (radio – pollice) | Pressochè normali con lussazione dell'anca o normali | Gruppo 6 – 7 N= 22 14.3% |
| Difetti del pollice | Difetti non gravi o assenti | Gruppo 8 N=9 5.8% |
| | | Gruppo 9 N=16 10.4% (§) |
| | | Gruppo 10 N=1 0.65% (&) |

(*) con cingolo scapolare alterato , a punta.

(**) assente, gravemente ipoplasico o con tre falangi

(§)Forme con 4 arti colpiti, con alta mortalità neonatale. Frequente la presenza di difetti oculari, dell'orecchio e apparato gastro-intestinale o renale.

(§) Difetti dell'orecchio, occhio, parestesie facciali, senza ipo-agenesie degli arti

(&) Stenosi ano-rettale

Nota bene:

Nella totalità dei casi in cui gli arti erano alterati il difetto era bilaterale, anche se non simmetrico

Le malformazioni degli arti osservate appartengono esclusivamente alle classi: amelia – focomelia – difetti intercalari – difetti preassiali.

La presenza di altre malformazioni dell'orecchio esterno rappresentano un elemento ulteriore di plausibilità dell'esposizione alla talidomide

Tabella 2. Criteri di esclusione: ipo-agenesie degli arti plausibilmente NON attribuibili alla talidomide

| |
|---|
| Ipo-agenesie degli arti classificate nel gruppo trasverso (amputazioni) |
| Ipo-agenesie da sindrome da bande amniotiche (in cui il difetto dell'arto è spesso classificato come trasverso) |
| Ipo-agenesie degli arti classificati nel gruppo post-assiale (ulna o perone, 4°-5° metacarpo / metatarso /dito) |
| Difetti degli arti superiori o inferiori unilaterali |
| Amelia con cingolo scapolare normale |
| Ipo-agenesie degli arti presenti in un ascendente o collaterale |
| Ipo-agenesie degli arti che fanno parte di una sindrome genetica |

Glossario:

Amelia: assenza completa di arto, in tutte le sue componenti: braccio-avambraccio-mano o Coscia-gamba-piede

Bande amniotiche: cordoni fibrosi che si formano nella seconda parte della gravidanza (presumibilmente per rottura di una delle membrane che formano il sacco amniotico), e che strozzano un l'arto determinando un mancato afflusso di sangue e conseguente amputazione (difetto trasverso) della parte a valle dell'arto stesso.

Focomelia: difetto caratterizzato da assenza pressochè completa o parziale dell'arto superiore o inferiore, ma con presenza di mano/piede anche se parzialmente malformata.

Ipo-agenesie degli arti: forma alterata e dimensioni ridotte (ipoplasia) oppure assenza totale o parziale di un arto o parte di esso, comprese le dita.

Pre-assiale: parte interna dell'arto ovvero radio-1°metacarpo-pollice o tibia-1°metatarso-alluce

Post-assiale: parte esterna dell'arto ovvero ulna-5°metacarpo-mignolo o perone-5°metatarso-5°dito del piede.

Sindrome genetica: quadro complesso di malformazioni dovute a mutazione di uno specifico gene. Le più comuni sindromi genetiche caratterizzate da ipo-agenesie degli arti che mimano i difetti dovuti alla talidomide sono la sindrome Roberts, Holt-Oram, Trombocitopenia-aplasia del radio, Ipoplasia femorale-facies peculiare.

Trasverso: assenza della parte distale dell'arto (es.: assenza mano, avambraccio-mano) con normale parte prossimale.

Bibliografia citata

- Källén B, Rahmani TMZ, Winberg J. Infants with congenital limb reduction registered in the Swedish register of congenital malformations. *Teratology*. 1984; 29:73–85
- Knapp K and Lenz W: [Embryopathy due to thalidomide]. *Rev Esp Pediatr*. 1963a Jan-Feb;19:39-45.
- Knapp K and Lenz W: [Studies on Thalidomide as a cause of congenital malformations]. *Methods Inf Med*. 1963b Apr;2(2):49-51.
- Lenz W and Knapp K: [Thalidomide embryopathy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1962b Jun 15;87:1232-42.
- Lenz W and Knapp K: Thalidomide embryopathy. *Arch Environ Health*. 1962c Aug;5:100-5. PubMed PMID: 14464040.
- Lenz W: Tagung der Rheinisch-Westfälischen Kinderarztvereinigung in Dusserldorf in Persaud TVN *Problems of Birth Defects*, MTP press, London , 1977
- Lenz W: Thalidomide and congenital abnormalities *Lancet* i:45, 1962a, Jan 6,
- McBride WG. The teratogenic action of drugs. *Med J Aust*. 1963 Oct 26
- Newman CG. Clinical observations on the thalidomide syndrome. *Proc R Soc Med*. 1977 Apr;70(4):225-7.
- Newman CG. Teratogen update: clinical aspects of thalidomide embryopathy—a continuing preoccupation. *Teratology*. 1985 Aug;32(1):133-44.
- Smithells RW. The Thalidomide Legacy. *Proc R Soc Med*. 1965 Jul;58(7):491-2.
- Smithells RW. Defects and disabilities of thalidomide children. *Br Med J*. 1973 Feb 3;1(5848):269-72.
- Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet*. 1992 Oct;29(10):716-23.

Appendice

Pierpaolo Mastroiacovo, sintesi estrema e finalizzata del curriculum vitae

Prima dell'Ottobre 2002:

- Professore Ordinario di Pediatria, Università Cattolica, Roma
- Primario Servizio Difetti Congeniti, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma
- Fondatore e coordinatore Indagine Policentrica Italiana Malformazioni Congenite
- Fondatore e coordinatore Telefono Rosso, Servizio di Consulenza Farmaci in Gravidanza
- Assistant Director EUROCAT, Bruxelles
- Full Member, Limb Deficiencies Project Coordinator, Multiple Anomalies Project Coordinator of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research
- Founder and Member of the European Network Teratology Information Services
- Co-Autore di:
 - EUROCAT Guide for Limb Deficiency Classification
 - Testo-Atlante Malformazioni Congenite e Sindromi Malformative
 - Due testi di Farmaci in Gravidanza
 - Manuale di Evidence-Based Medicine per il Pediatra

Dopo il Novembre 2002:

- Direttore Centro Internazionale Difetti Congeniti (ICBD), Roma
- Director of the Coordinating Centre of International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR Centre), Roma
- Presidente Comitato Etico Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- Ideatore e responsabile dei siti dedicati alla prevenzione dei difetti congeniti Pensiamoci prima (www.pensiamociprima.net) e Prima della Gravidanza (www.primadellagravidanza.it) .
- Coordinator of the March 3 World Birth Defects Day

Co-Autore di circa 300 pubblicazioni scientifiche in massima parte su temi di epidemiologia, clinica e prevenzione dei difetti congeniti, 220 dei quali reperibili su PubMed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mastroiacovo+P>

Recapiti

Cellulare 3288255719

Telefono 063701905

E-mail: icbd@icbd.org oppure centre@icbdsr.org

Indirizzo: ICBD Via Carlo Mirabello 14, 00195 Roma