



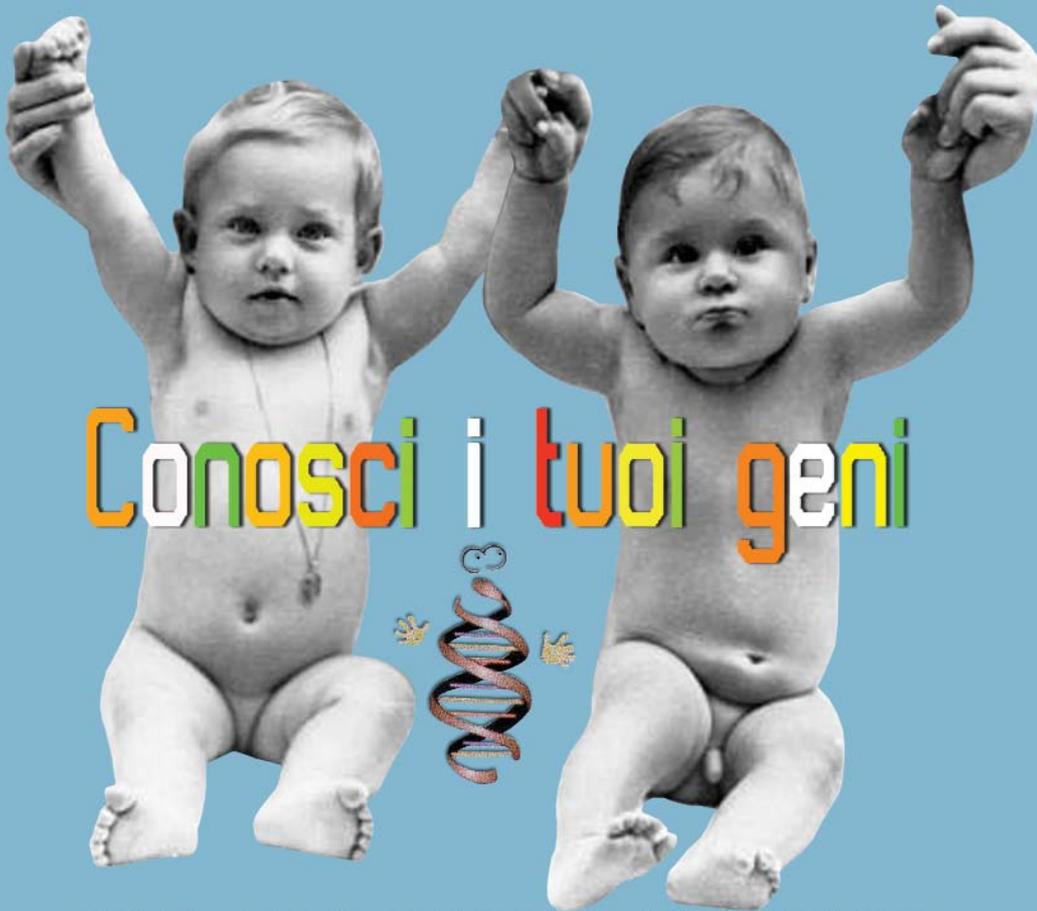
Conosci i tuoi geni



**Università  
degli Studi di Siena**



**Azienda Ospedaliera  
Universitaria Senese**



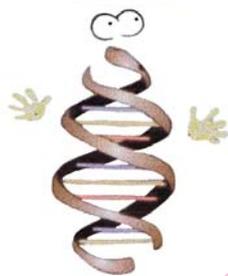
# Conosci i tuoi geni

**GUIDA PER FUTURI GENITORI E NON SOLO...**

**Sezione di Clinica  
Ostetrica e Ginecologica**

**Sezione  
di Pediatria**

**Policlinico "Le Scotte" - Siena**



IDEAZIONE GRAFICA E IMPAGINAZIONE  
CENTRO COMUNICAZIONE E MARKETING  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA  
K. BIFANI, C. MARIANELLI

STAMPA  
INDUSTRIA GRAFICA PISTOLESI

FINITO DI STAMPARE NEL MESE DI FEBBRAIO 2005

# Conosci i tuoi geni

**DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA, OSTETRICIA E MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE**

A cura di:

Giovanni Centini

Lucia Rosignoli

Centro di Diagnosi Prenatale  
Università degli Studi di Siena

Renato Scarinci

Struttura Semplice  
Citogenetica Prenatale  
Azienda Ospedaliera  
Universitaria Senese

Sezione di Clinica Ostetrica  
e Ginecologica

Direttore: Prof. Felice Petraglia

Sezione di Clinica Pediatrica  
Direttore: Prof. Guido Morgese

**L**a Diagnosi Prenatale è uno dei capitoli più recenti della Medicina e sicuramente uno dei più affascinanti.

Le prime conoscenze sono state acquisite a partire dagli studi di Jérôme Lejeune negli ultimi 30 anni del XX secolo e siamo ora proiettati nei prossimi decenni ad incredibili progressi.

In questo aspetto della medicina sono coinvolti ostetrici, genetisti e pediatri: un team multidisciplinare per conoscere la salute del futuro nato già nel corso della gravidanza.

Mentre le generazioni che ci hanno preceduto arrivavano al parto con poche informazioni, oggi le coppie che aspettano un bimbo possono conoscere alcune notizie sul suo stato di salute sin dal primo trimestre di gravidanza.

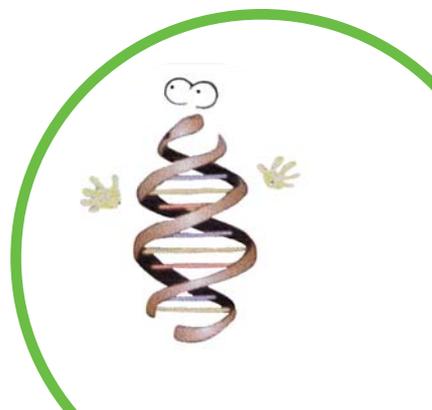
**I**n questo depliant sono contenute informazioni utili sulla gravidanza iniziale, e sugli esami che la donna può eseguire nel corso della gestazione secondo il protocollo della Regione Toscana.

La maggiore attenzione è concentrata sulla diagnosi delle malattie genetiche ed in particolare sulla diagnosi delle malattie cromosomiali: negli ultimi anni si stanno mettendo a punto metodiche alternative e poco invasive per arrivare ad avere informazioni sulla salute del nascituro e, pertanto, oltre alle metodiche invasive come la biopsia coriale e l'amniocentesi, è stato dato ampio spazio all'ecografia ed ai test di screening per la Sindrome di Down.

Le informazioni pratiche fornite nelle ultime pagine, come i numeri telefonici utili, hanno lo scopo di rendere più agevole il cammino della gravidanza poiché il nostro obiettivo è rendere più tranquilli i futuri genitori ed aiutare il bambino a superare eventuali difficoltà sia prima, che dopo la nascita.

Prof. Felice Petraglia

Prof. Guido Morgese





## **Indice**

### **LA MEDICINA PRENATALE**

Cosa fare quando il test di gravidanza risulta positivo 4

### **LA DIAGNOSI PRENATALE**

Folati e gravidanza 6

Malattie infettive e gravidanza 7

### **LIBRETTO DELLA GRAVIDANZA DELLA REGIONE TOSCANA** 8

### **CHE COS'È LA GENETICA** 10

Malattie genetiche 11

Malattie genetiche trasmesse dai genitori 12

Malattie genetiche cromosomiche 13

Malattie genetiche multifattoriali 14

### **PREVENZIONE**

Consulenza genetica 15

### **DIAGNOSI PRENATALE NON INVASIVA**

L'ecografia 17

L'ecografia tridimensionale 19

La flussimetria Doppler 20

Il dosaggio dell'alfa - fetoproteina 20

I test probabilistici per lo screening di cromosomopatia 20

### **DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA** 26

Prelievo dei villi coriali 27

Amniocentesi 28

Funicolocentesi 29



## LA MEDICINA PRENATALE

### Cosa fare quando il test di gravidanza risulta positivo

Una volta risultato positivo il test di gravidanza effettuato in laboratorio o acquistato in farmacia, occorre, per prima cosa, informare il proprio ginecologo ed il proprio medico di famiglia.

A quel punto, dopo aver accertato lo stato di gravidanza, è bene rivolgersi al Distretto Sanitario di appartenenza per ottenere "il libretto della Regione Toscana per la gravidanza fisiologica", dove sono specificati gli esami del sangue, delle urine e le ecografie da eseguire in base alle settimane di gestazione. Le settimane indicate per effettuare i vari controlli sono orientative e si può tranquillamente derogare di una o due settimane in più o in meno.

Nello stesso tempo è importante correggere la dieta eliminando

dall'alimentazione giornaliera le carni crude compresi gli insaccati crudi (prosciutto, salsicce, salame od altro).

È bene mettere una cura particolare nella pulizia delle verdure, evitare il contatto con il proprio gatto, lavarsi le mani con maggior frequenza.

Tutte queste indicazioni sono particolarmente utili per le gestanti che non hanno avuto la toxoplasmosi; le risposte degli esami previsti nel controllo del primo trimestre forniranno al ginecologo le informazioni per confermare o annullare queste limitazioni.

Inoltre è fondamentale eliminare il fumo e l'uso di droghe dalle proprie abitudini, perché sono di grave danno per la salute del nascituro, mentre un "buon" bic-

chiere di vino al giorno non può far male.

Infine, se non lo si è già fatto, è importante impostare il proprio stile di vita all'insegna della più completa tranquillità psico-fisica compatibilmente con le necessità individuali.



Conosci i tuoi geni



## LA DIAGNOSI PRENATALE

### FOLATI E GRAVIDANZA

I folati fanno parte del gruppo della Vitamina B e svolgono un'azione di prevenzione dei difetti del tubo neurale (NTD) in circa il 50-70% dei casi. Questi difetti, relativamente rari nella nostra realtà Toscana (0,5 casi ogni 1000 nati), riguardano, per esempio, l'idrocefalia e la spina bifida (cioè la mancata chiusura della colonna vertebrale), patologie purtroppo devastanti sia per il futuro nato che per la famiglia.

La bassa frequenza di queste patologie nel nostro territorio è dovuta ad una alimentazione corretta, definita "dieta mediterranea", composta da cereali, verdure e frutta fresche, tutti alimenti che contengono folati.

Ugualmente però, potremmo ridurre di tre quarti i difetti del

tubo neurale se la donna assumesse acido folico (con un dosaggio di 0,4 mg al giorno, come indicato a livello internazionale in caso di gestanti senza particolari rischi individuali) almeno un mese prima del concepimento.

Se invece l'assunzione di acido folico inizia quando la gravidanza è già in corso non si riesce più ad influire sulle eventuali alterazioni del tubo neurale, ma si avranno benefici di altro tipo sia per la madre, perchè permette di correggere l'anemia gravidica, sia per il feto, poiché studi recenti sembrano dimostrare una forma di prevenzione per la labio-palatoschisi (labbro leporino) e per alcuni difetti cardiaci.



DA SAPERE CHE...

## MALATTIE INFETTIVE E GRAVIDANZA

Le malattie infettive contratte nel corso della gravidanza, possono essere letali per il bambino, soprattutto se si sviluppano nel primo trimestre, provocando l'aborto oppure gravi malformazioni fetali. Per circa 30 anni l'acronimo TORCH ha indicato il complesso delle malattie infettive che possono comportare processi malformativi al nascituro e si riferisce a:

T = toxoplasma;

O = others diseases (ovvero altre malattie come le epatiti e l'HIV);

R = rosolia;

C = cytomegalovirus (CMV);

H = herpes tipo II o vaginale.

Sia il Ministero della Sanità che la Regione Toscana non prevedono più il prelievo per il cytomegalovirus e per l'herpes vaginale in quan-

to, negli ultimi anni, la presenza di patologie fetali, determinate da queste infezioni, è risultata tendente a zero. Viene invece indicata la determinazione sul sangue materno del toxoplasma, della rosolia, delle epatite A, B, C, dell'HIV e della sifilide. Riguardo a tutte queste infezioni è buona regola chiedere informazioni al proprio ginecologo o all'équipe medica del centro di Diagnosi Prenatale di riferimento. In ogni caso, ma soprattutto in gravidanza, l'indicazione del "fai da te" (esempio Internet o altre fonti di comunicazione scritta o verbale) è assolutamente da bandire. La richiesta di una consulenza con un Centro di Diagnosi Prenatale assume particolare importanza qualora venga documentato o sospettato un processo infettivo durante il corso della gravidanza.



DA SAPERE CHE...

## LIBRETTO DELLA GRAVIDANZA DELLA REGIONE TOSCANA

### **Gli esami previsti per il controllo della gravidanza**

La Regione Toscana, prima in Italia, ha messo a punto un protocollo di esami per garantire a tutte le gestanti un eguale e corretto controllo della gravidanza fisiologica.

“Il libretto della gravidanza” indica le settimane alle quali far riferimento per gli esami previsti, contenuti in prestampato, in modo da fornire uno strumento agile per le prestazioni completamente gratuite previste dal Sistema Sanitario Nazionale.

Le settimane indicate, vale la pena ripeterlo, non sono tassative, ma è possibile slittare di

una o due in più o in meno per qualsiasi esigenza.

### **PRIMO TRIMESTRE**

Il primo controllo previsto che la donna esegue al momento in cui accerta il proprio stato di gravidanza prevede:

- esami ematochimici, es. urine;
- controllo malattie infettive;
- gruppo sanguigno e fattore Rh;
- test di Coombs indiretto.



|   |   |
|---|---|
| <b>alla 10<sup>a</sup> - 12<sup>a</sup> settimana</b> | - ecografia.  |
| <b>alla 16<sup>a</sup> - 17<sup>a</sup> settimana</b> | - dosaggio alfa-fetoproteina;<br>- esami urine ed urinocoltura;<br>- controllo toxoplasma e rosolia per le gestanti non immunizzate;<br>- test di Coombs indiretto per le gestanti Rh negative con partner Rh positivo.             |
| <b>alla 20<sup>a</sup> - 22<sup>a</sup> settimana</b> | - ecografia;<br>- esami ematochimici, es. urine;<br>- controllo toxoplasma e rosolia per le gestanti non immunizzate;<br>- test di Coombs indiretto per le gestanti Rh negative con partner Rh positivo.                            |
| <b>alla 26<sup>a</sup> - 28<sup>a</sup> settimana</b> | - esami ematochimici, es. urine;<br>- GCT o curva parziale da carico orale per lo screening del diabete gestazionale;<br>- controllo toxoplasma;<br>- test di Coombs indiretto per le gestanti Rh negative con partner Rh positivo. |
| <b>alla 30<sup>a</sup> - 34<sup>a</sup> settimana</b> | - ecografia;<br>- tampone vaginale.   |
| <b>alla 36<sup>a</sup> settimana</b>                  | - esami ematochimici, es. urine;<br>- controllo toxoplasma;<br>- test di Coombs indiretto per le gestanti Rh negative con partner Rh positivo;<br>- ECG (elettrocardiogramma).  |
| <b>alla 38<sup>a</sup> settimana</b>                  | es. urine.  |

Dopo la 38<sup>a</sup> settimana ogni punto nascita ha un proprio protocollo che si attiene, in maniera elastica e secondo la possibilità di organizzazione locale, ai principi guida elaborati in sede ministeriale e alle indicazioni delle società scientifiche.



DA SAPERE CHE...

## CHE COSA È LA GENETICA

È la scienza che studia la trasmissione delle caratteristiche dei genitori ai figli e che garantisce la conservazione delle specie attraverso il succedersi delle generazioni. Inoltre studia la comparsa di modificazioni ereditarie (mutazioni) che rendono possibile la formazione e/o il miglioramento di nuove generazioni. Il nostro patrimonio ereditario o genetico è racchiuso nei cromosomi, filamenti di DNA contenenti l'informazione per la sintesi di tutte le proteine che formano l'organismo. All'interno dei cromosomi sono stati riconosciuti dei frammenti di DNA che contengono le informazioni elementari, i **geni**, per la determinazione delle caratteristiche degli organi e le loro funzioni.





## LE MALATTIE GENETICHE

Le malattie genetiche sono provocate da un'alterazione del patrimonio genetico del nascituro. Molti difetti congeniti possono essere trasmessi attraverso generazioni, sono cioè difetti ereditari, ma il patrimonio genetico di un individuo può essere modificato anche da fattori esterni (farmaci, radiazioni, infezioni), sia durante il corso della gravidanza che dopo la nascita. Le malattie genetiche si dividono in **malattie monogeniche o mendeliane**, trasmesse dai genitori, dovute cioè al difetto di un singolo gene, **malattie cromosomiche** dovute ad alterazioni numeriche o strutturali di un cromosoma e **malattie multifattoriali** dovute all'interazione tra fattori genetici ed ambientali.



## Malattie genetiche trasmesse dai genitori

Ogni bambino eredita metà dei suoi geni dal padre e metà dalla madre. I geni sono utili ad indirizzare le caratteristiche del nascituro, ma possono anche essere responsabili di malattie o anomalie.

Molte di queste malattie possono essere diagnosticate in periodo prenatale mediante analisi biochimiche sulle cellule fetali dosando la sostanza a rischio come deficitaria, assente o modificata. Ancora più accuratamente possono essere studiati direttamente a livello del DNA, mediante analisi molecolari, i geni o le regioni del cromosoma strettamente vicine al gene.

Il tessuto ideale per le diagnosi prenatali biochimiche o molecolari è il trofoblasto (villi coriali) che consente di individuare alcune malattie geniche come l'emofilia, la distrofia muscolare, la talassemia e la fibrosi cistica del pancreas.





## Malattie genetiche cromosomiche

Al momento del concepimento ogni bambino eredita 23 cromosomi dal padre e 23 dalla madre. Nei cromosomi sono contenuti i geni, formati da DNA, ai quali è affidato il compito di determinare le caratteristiche di un individuo. Le malattie provocate dalle anomalie cromosomiche sono tra le più importanti cause di abortività, di morte fetale o malformazioni congenite; esse derivano da variazioni nel numero o alterazioni nella struttura dei cromosomi. Un difetto o un eccesso dei cromosomi può provocare sintomi più o meno gravi. La più frequente alterazione dei cromosomi non sessuali è la sindrome di Down, dovuta alla presenza di un cromosoma 21 in più (trisomia 21); questa patologia risulta più frequente con l'aumentare dell'età materna, passando da un rischio di circa 1 caso su 1000 a 28-30 anni ad 1 caso su 400 a 35 anni ed 1 caso su 200 a 38 anni. Altri difetti riscontrabili con minore

frequenza sono la trisomia del cromosoma 18 e del cromosoma 13, tutti associati al ritardo mentale e, talora, a malformazioni e difetti di crescita.

Anche i cromosomi del sesso possono andare incontro a difetti sia numerici che strutturali, ma spesso sono causa di una sintomatologia più lieve.

Le più frequenti alterazioni dei cromosomi sessuali sono la sindrome di Turner, dovuta alla mancanza di un cromosoma X nelle femmine ed interessa 1 caso su 2500 e la sindrome di Klinefelter dovuta alla presenza di un cromosoma X in più nei maschi, con una frequenza di 1 caso su 700.



## Malattie genetiche multifattoriali

La maggior parte dei caratteri umani non segue la tipica trasmissione mendeliana dei geni, ma è determinata dall'intervento di più geni che possono interagire con l'ambiente.

La somma di questi fattori determina la suscettibilità individuale a manifestare una malattia, tale suscettibilità è presente in ogni individuo, ma si manifesta con livelli diversi in alcuni soggetti che sono maggiormente sensibili all'azione dei geni e dell'ambiente rispetto ad altri.

Circa il 2% dei difetti presenti alla nascita ed il 10% delle malattie che compaiono in età successive sono dovute all'interazione geni/ambiente.

Durante la vita prenatale un bambino può venire a contatto con agenti dannosi che provengono dal mondo esterno (madre), quali ad esempio: farmaci, droghe, malattie infettive, prodotti chimici, alcool.



## LA PREVENZIONE

### CONSULENZA GENETICA

Per prevenire le malattie genetiche è consigliabile la "CONSULENZA GENETICA", cioè un "processo informativo riferito alla presenza di una malattia genetica in una famiglia ed al rischio che questa possa comparire o ricomparire nella prole".

Scopo primario della consulenza genetica è quindi quello di fornire, in modo estremamente comprensibile, tutte le notizie conosciute in merito ad una malattia genetica, la sua storia, le modalità di insorgenza, il rischio di trasmissione, la prognosi, le eventuali possibilità di trattamento, di diagnosi prenatale e le possibili scelte riproduttive.

Ogni consulenza genetica deve essere effettuata in presenza possibilmente di tutti e due i genitori, in un ambiente tranquillo e

con tutto il tempo necessario a disposizione per fornire ogni tipo di chiarimento.

#### Chi richiede la consulenza genetica

Le motivazioni per cui un soggetto o una coppia ricorrono alla consulenza genetica possono essere le seguenti:

- presenza di una malattia genetica e/o malformazioni in un soggetto o nel suo ceppo familiare;
- nascita di un bambino con malattia genetica e/o malformazioni;
- accertamento dello stato di portatore di una malattia genetica;
- problemi riproduttivi: abortività, infertilità, sterilità, natimortalità;
- situazioni di rischio riproduttivo, età materna avanzata;



- esposizione ad agenti mutageni, teratogeni e/o tossici (farmaci, droghe, radiazioni, pesticidi).

### **Come si svolge la consulenza genetica**

Durante il colloquio vengono raccolti i dati personali e familiari. Viene ricostruito l'albero genealogico che deve includere almeno i nonni ed estendersi ai parenti di primo grado.  
Nel caso di un congiunto affetto

da malattia genetica è importante avere a disposizione tutti i referti clinici e le cartelle di eventuali ricoveri; ancora meglio poter visitare il soggetto. Non sempre sarà possibile fornire tutte le informazioni nel corso del primo colloquio, ma potrà essere necessario raccogliere informazioni recenti dalla letteratura o presso altri centri specialistici e studiare approfonditamente il caso anche mediante esami di laboratorio per fornire le informazioni complete in un successivo colloquio.





## DIAGNOSI PRENATALE

La diagnosi prenatale dei difetti congeniti, di cui la consulenza genetica rappresenta una componente di rilievo, consiste in un insieme di tecniche strumentali invasive e non, mediante le quali è possibile monitorare lo stato di salute e di benessere del feto durante il corso della gravidanza.

Allo stato attuale è possibile individuare soltanto alcune patologie del feto, ma la diagnosi Prenatale sta facendo grandi passi avanti e ci permette oggi di guardare al futuro con maggiori prospettive.

Le varie tecniche di diagnosi prenatale oggi messe a punto consentono di individuare alcune patologie malformative multifattoriali, le anomalie cromosomiche e le malattie geniche di cui si conosca lo specifico difetto.

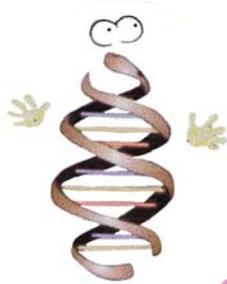
## DIAGNOSI PRENATALE NON INVASIVA

La diagnosi prenatale non invasiva comprende:

- la consulenza genetica (di cui abbiamo già parlato);
- l'ecografia;
- la flussimetria doppler;
- il dosaggio dell'alfa - fetoproteina;
- i test probabilistici per lo screening delle gestanti a rischio di cromosomopatia.

### ECOGRAFIA

Nata negli anni '60, rappresenta il primo strumento di indagine prenatale che ha rivoluzionato il concetto di assistenza alla gravidanza in quanto, sfruttando le caratteristiche fisiche degli ultrasuoni, consente di "vedere" il feto, i suoi annessi (placenta, cordone ombelicale, liquido amniotico, membrane),



l'utero e le ovaie. Naturalmente l'ecografia non è una macchina della verità, non ci permette di vedere tutto, ma ci consente di avere delle informazioni su quello che riesce a mostrarci in "fotografia"!

Esistono tre livelli di ecografia:

#### **ECOGRAFIA DI I LIVELLO**

Viene effettuata in un centro pubblico o privato dove l'ecografista non ha la possibilità di poter consultare, nella stessa sede, un altro esperto in ecografia specifico per i vari organi o apparati embrio-fetali.

#### **ECOGRAFIA DI II LIVELLO**

Vi si accede per dubbi o conferme diagnostiche. Non necessariamente gli operatori sono più capaci o esperti, ma possono avvalersi della consulenza di altri specialisti: cardiologi, urologi, neurologi etc.

#### **ECOGRAFIA DI III LIVELLO**

Il centro è dotato anche di un

reparto di assistenza chirurgica neonatale.

#### **Quante ecografie fare durante la gravidanza**

Il libretto della Regione Toscana per il controllo della gravidanza fisiologica prevede tre ecografie:

A) **la prima ecografia** tra la 10<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana di gravidanza per determinare la datazione della gravidanza, l'accertamento del numero dei feti, singola o gemellare e rilevarne l'attività cardiaca, in caso di gemellarità indicare il numero delle placenti ovvero la "corionicità". La datazione della gravidanza è di estrema importanza per i controlli successivi e per stabilire la data presunta del parto;

B) **la seconda ecografia** tra la 20<sup>a</sup> e la 22<sup>a</sup> settimana è finalizzata al controllo della crescita del feto ed allo studio dell'anatomia fetale e degli annessi (placenta, liquido amniotico e cordone ombelicale); per questo viene comunemente indicata come "ecografia morfologica";



C) la **terza ecografia** tra la 30<sup>a</sup> e la 34<sup>a</sup> settimana, è finalizzata al rilevamento delle alterazioni della crescita, della posizione fetale (cefalica, podalica) e della quantità del liquido amniotico.

Sono numerose le variabili che possono ostacolare una diagnosi: sia fetali (feto in posizione non ottimale, carenza di liquido amniotico...), sia materne (pannicolo adiposo troppo rappresentato, presenza di cicatrici addominali, fibromi uterini). In questi casi l'operatore deve specificare le difficoltà incontrate o consigliare un ulteriore controllo ecografico nello stesso o in altro centro.

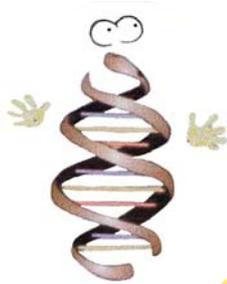
SULLA BASE DI NUMEROSI STUDI MULTICENTRICI INTERNAZIONALI È CHIARAMENTE DOCUMENTATO CHE L'ECOGRAFIA NON RIESCE A DIAGNOSTICARE PIÙ DEL 40-50% DELLE MALFORMAZIONI FETALI, PER I LIMITI STESSI DELLA METODICA E PER LA STORIA NATURALE DELLE VARIE PATOLOGIE.

### ECOGRAFIA TRIDIMENSIONALE

Una nuova tecnica di rappresentazione ecografica è entrata prepotentemente nel dizionario comune: l'ecografia tridimensionale o 3D, affiancata dal 4D o tridimensionale in tempo reale ovvero in movimento.

Allo stato attuale nessuna società scientifica mondiale attribuisce al 3-4D un miglioramento della capacità diagnostica, poichè l'era del 3D è cominciata da pochi anni, ma con immagini decisamente impressionanti.





### **LA FLUSSIMETRIA DOPPLER**

Per flussimetria o ecofluss o ecocolor Doppler si intende lo studio dei distretti vascolari, cioè lo studio della circolazione del sangue nel distretto utero-placentare.

Viene praticata solo nei casi di gravidanza complicata da patologia materna e/o fetale.

### **IL DOSAGGIO DELL'ALFA - FETOPROTEINA**

L'alfa - fetoproteina è una proteina secreta dal feto e può essere dosata sia nel sangue materno che nel liquido amniotico.

Rappresenta un indicatore di alcune patologie malformative del feto riguardante i difetti del tubo neurale; specificatamente l'idrocefalia e la mancata chiusura del tubo neurale (spina bifida).

La Regione Toscana prevede il dosaggio dell'alfa - fetoproteina come controllo nella gravidanza

fisiologica alla 16<sup>a</sup> - 18<sup>a</sup> settimana. I valori superiori ad un limite fissato dalle curve di normalità per l'epoca gestazionale indicano un sospetto di difetto del tubo neurale del feto.

### **TEST PROBABILISTICI PER LO SCREENING DELLA TRISOMIA 21 E DELLA TRISOMIA 18**

#### **Test di screening del I trimestre:**

- Translucenza nucale
- Duplo test
- Screen Test o Test combinato
- Ossa nasali

#### **Test di screening del II trimestre:**

- Triplo Test o Tri Test
- Quadruplo Test
- Test Integrato

Nell'ambito della ricerca di patologie cromosomiche il problema è individuare le madri a rischio di generare un figlio Down tra quelle apparentemente non a rischio per l'età.



A questo scopo sono stati proposti alcuni test detti probabilistici perché in grado di indicare una probabilità di rischio, ma non la certezza.

È bene indicare alcune regole valide per tutti i test attualmente in uso nello screening della sindrome di Down e delle altre cromosomopatie, per non incorrere in conflitti interpretativi che possono causare ansie inutili e dannose:

- i test non possono sommare le loro capacità di previsione in maniera semplicistica; è necessario rivolgersi ad un esperto in diagnosi prenatale o a un Centro per l'interpretazione di più test eseguiti nel corso della gravidanza;
- tutti i test sono stati studiati per individuare (screening) gestanti a rischio in una popolazione non a rischio; è documentata ampiamente però la possibilità di eseguire test di screening a gestanti ad alto rischio di cromosomopatia;
- i test forniscono una risposta anche quantitativa di rischio,

ma il dato importante è il risultato positivo o negativo.

Se il test risulta positivo è elevato il rischio che il feto sia affetto da patologia cromosomica, mentre se risulta negativo è molto improbabile che sia presente la patologia: però sia nel primo che nel secondo caso non esistono certezze;

- tutti i test sono stati messi a punto per individuare gestanti a rischio di sindrome di Down e di trisomia 18.

## SCREENING DEL I TRIMESTRE

### TRANSLUCENZA NUCALE

Molti Centri di Diagnosi Prenatale si basano sulla misurazione della sola translucenza nucale per effettuare lo screening della sindrome di Down nel primo trimestre. La translucenza nucale è un reperto ecografico detto "transitorio", si osserva nel primo trimestre di gravidanza e si



LA DECISIONE DI ESEGUIRE UN TEST DI SCREENING È DIFFICILE E SOFFERTA PER LE RICADUTE MORALI CHE COMPORTA. PERTANTO È BENE PARLARNE SOLO CON UN ESPERTO E MAI CON I PARENTI O GLI AMICI.

risolve solitamente nel secondo, e consiste in un accumulo di liquido retronucale del feto. Viene effettuato tra la 10<sup>a</sup> settimana +5gg e la 13<sup>a</sup> settimana +6gg. La risposta viene fornita in tempo reale e ha una attendibilità di circa il 75-85%; la qualità del test è operatore-dipendente.

#### **SCREEN TEST O TEST COMBINATO**

Il test associa alla misurazione della translucenza nucale il valore di due ormoni placentari (PAPP-A e free-beta hCG), dosati nel sangue materno (Duplo Test: attendibilità del 65%). Viene effettuato nel I trimestre, tra la 10<sup>a</sup> settimana e la 13<sup>a</sup> settimana +6gg.

Il test così formulato presenta un'attendibilità che va dall'85% al 90% con una percentuale di falsi diagnostici del 5%.

L'attendibilità dello Screen Test è fortemente dipendente



dalle capacità e dall'esperienza dell'operatore ecografico e dalla qualità del laboratorio, per cui soltanto i centri accreditati possono garantire questa percentuale di successo. La risposta viene abitualmente fornita a distanza di tre-quattro giorni dal prelievo.

Per questo test di screening, nell'eventualità di risposta con rischio aumentato, la nostra Regione non prevede attualmente l'accesso alla diagnosi invasiva nella struttura pubblica.

#### **OSSA NASALI**

Viene proposto un test del primo trimestre che si basa sul rilevamento ecografico delle ossa nasali dell'embrione tra la 11<sup>a</sup> e la 14<sup>a</sup> settimana di gravidanza. Il test è molto promettente ma deve ancora dimostrare la sua riproducibilità e probabilmente sarà operativo tra uno o due anni. Il test prende in

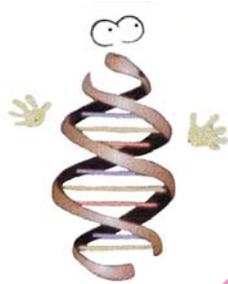
considerazione l'età materna, la translucenza e le ossa nasali del feto rilevate ecograficamente, quindi è dipendente dalle capacità dell'operatore ecografico in maniera ancora maggiore rispetto alla Translucenza nucale ed allo Screen Test.

#### **SCREENING DEL II TRIMESTRE**

##### **TRIPLO TEST O TRI TEST**

Il Test viene effettuato tramite prelievo di sangue materno, tra la 15<sup>a</sup> settimana e la 18<sup>a</sup> +6gg, accertandosi della corretta datazione della gravidanza, sulla base di un esame ecografico eseguito non prima della 12<sup>a</sup> settimana; vengono dosati tre analiti: l'alfa - fetoproteina, la gonadotropina corionica (hCG) e l'estriolo non coniugato (uE3). La risposta viene abitualmente fornita a distanza di tre/quattro giorni dal prelievo.

Il Test presenta un'attendibilità di



circa il 65-70% con una percentuale di falsi diagnostici del 5%; permette inoltre di riconoscere, tramite il dosaggio dell'alfa - fetoproteina, gravidanze a rischio di difetti del tubo neurale.

Le gravidanze positive per sindrome di Down o per trisomia 18, possono accedere gratuitamente, previo consenso informato, ad esame diagnostico invasivo. Le gravidanze positive per i difetti del tubo neurale vengono sottoposte a due o tre controlli ecografici, a distanza di circa due settimane l'uno dall'altro, mirati alla individuazione di eventuali processi malformativi del sistema nervoso del feto.

#### **QUADRUPLO TEST**

Attualmente viene proposto un Test del secondo trimestre, tra la 15<sup>a</sup> e la 18<sup>a</sup> settimana +6gg, che rappresenta una evoluzione del Tri Test in quanto, insieme ai tre analiti già conosciuti,

viene aggiunto il dosaggio dell'inibina-A.

Questo marcatore aumenta di alcuni punti percentuali la capacità diagnostica del Triplo Test e raggiunge il 70-75% con percentuale di falsi diagnostici del 5%. Necessita di una datazione ecografica della gravidanza e la risposta viene fornita dopo 3-4 giorni dal prelievo ematico materno.

#### **TEST INTEGRATO**

È un Test che prevede due momenti ed integra i dati relativi ai due test, del primo e del secondo trimestre.

##### **I tempo:**

tra la 10<sup>a</sup> e la 13<sup>a</sup> settimana +6 giorni;

- translucenza nucale + un ormone la PAPP-A.

##### **Il tempo:**

tra la 14<sup>a</sup> e la 22<sup>a</sup> settimana: quadruplotest.

Questo Test presenta due van-

taggi: il maggior grado di attendibilità, che raggiunge circa il 90% in gestanti non a rischio, e la minore percentuale di falsi positivi, l'1%, cinque volte inferiore a tutti gli altri Test attualmente in uso.

Abitualmente la risposta viene fornita dopo il secondo prelievo e pertanto non prima della 14<sup>a</sup> settimana.





## DIAGNOSI PRENATALE

### DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA

La diagnostica prenatale invasiva comprende quelle tecniche caratterizzate dall'introduzione (invasione) di un ago nell'ambiente uterino e capaci di fornire una risposta sul patrimonio genetico del o dei nascituri.

Si tratta di tecniche diagnostiche in grado di rilevare le alterazioni dei cromosomi e, in alcuni casi, dei geni.

Sono tutte effettuate tramite guida ecografica, l'operatore vede dove infiggere l'ago e valuta con l'ecografo che cosa e quanto prelevare.

Le tecniche attualmente utilizzate sono:

- Prelievo dei villi coriali (biopsia coriale, villocentesi)
- Amniocentesi
- Funicolocentesi

Gli esami sono gratuiti in caso di:

- malformazioni fetali ecograficamente diagnosticate;
- riarrangiamento strutturale del corredo cromosomico a rischio di sbilanciamento nella progenie;
- aneuploidie dei cromosomi sessuali di uno dei genitori compatibili con la fertilità;
- precedente figlio con cromosomopatia, precedente interruzione volontaria di gravidanza, aborto spontaneo, o parto, nei quali vi sia un sospetto fondato di patologie genetiche (ad es. malformazioni multiple), ma per le quali non sia stato effettuato il cariotipo;
- aumentato rischio di patologie mendeliane diagnosticabili;
- **età materna alla data del parto uguale o superiore a 35 anni;**

- rischio di trisomia 21 o di trisomia 18, stimato al triplo test uguale o superiore a 1:300 al parto (equivalente o superiore a 1:250 al secondo trimestre).

Prima dell'esecuzione di un test invasivo ogni Centro deve informare correttamente la gestante dei vantaggi e degli effetti collaterali derivanti dall'applicazione della tecnica scelta.

Dopo che il medico ha capito che sono state recepite tutte le informazioni fornite, si invita la gestante a firmare un "consenso informato" dove sono riportate tutte le informazioni rilevanti. Quanto riportato sulle metodiche invasive fa riferimento alle linee guida della SIEOG, Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica.

### **PRELIEVO DEI VILLI CORIALI**

Questa tecnica non può essere eseguita prima della 10<sup>a</sup> settimana di gravidanza per legge ministeriale; il periodo ottimale è l'11<sup>a</sup>-12<sup>a</sup> settimana.

### **metodica**

mediante controllo ecografico, l'ago viene inserito nell'addome materno e l'operatore preleva, pochi microgrammi di villi coriali (i villi rappresentano la struttura annessiale che poi si trasformerà in placenta).

### **indicazioni**

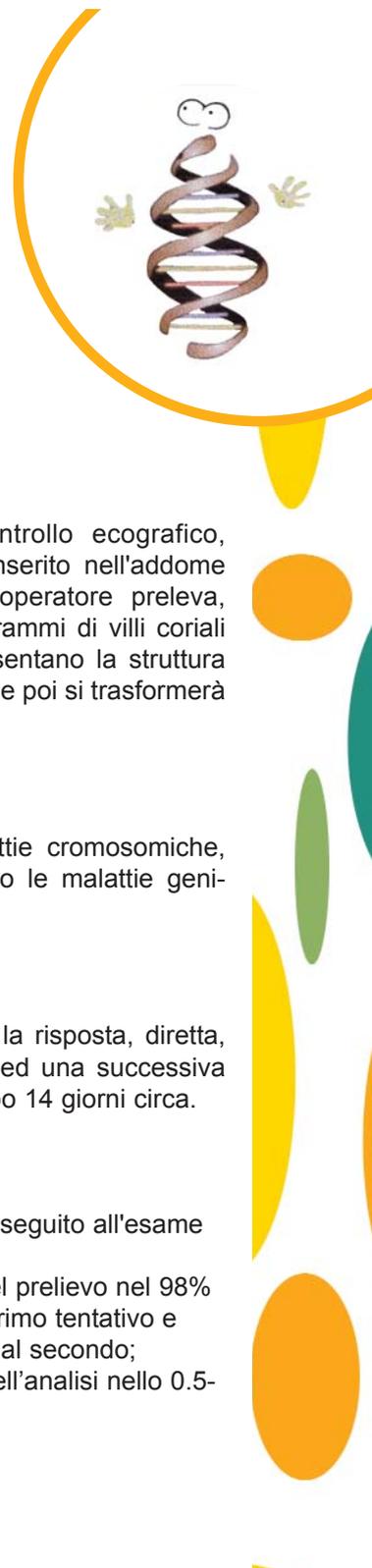
tutte le malattie cromosomiche, ma soprattutto le malattie genetiche.

### **risposta**

si può avere la risposta, diretta, in 48-72 ore ed una successiva conferma dopo 14 giorni circa.

### **svantaggi**

- abortività in seguito all'esame circa l'1%;
- successo del prelievo nel 98% dei casi al primo tentativo e 99.8% circa al secondo;
- fallimento dell'analisi nello 0.5-1%;





- falsi positivi, ovvero falsi malati, nell'1% circa;
- falsi negativi, ovvero falsi normali, con analisi diretta 1:3.000, con analisi diretta e coltura 1:20.000.

### **AMNIOCENTESI**

Questa tecnica può essere eseguita dalla 15<sup>a</sup> fino alla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza.

Nel Centro di Diagnosi Prenatale di Siena l'amniocentesi viene eseguita a partire dalla 14<sup>a</sup> settimana.

#### **metodica**

vengono prelevati circa 25 cc. di liquido amniotico introducendo un ago nell'utero attraverso l'addome, sotto controllo ecografico.

#### **indicazioni**

- determinazione del cariotipo fetale;
- verifica del passaggio trans-

placentare di processi infettivi (rosolia, toxoplasma ect.), mediante PCR (una metodica di replicazione del DNA).

#### **risposta**

circa 14-21 giorni per avere il cariotipo fetale;

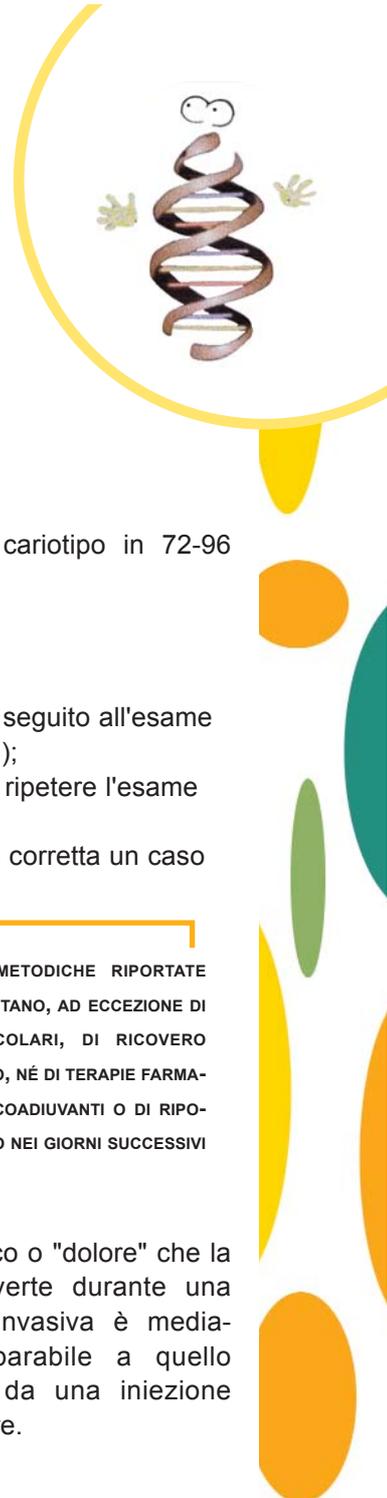
circa 24 ore per sapere il valore dell'alfa - fetoproteina, marker spia dei difetti del tubo neurale; circa 3-4 giorni per la PCR.

Si può avere una risposta per la trisomia 21, 18, 13, ed alterazioni dell'X e dell'Y dopo 24-48 ore con la tecnica FISH.

- successo del prelievo nel 98% dei casi al primo tentativo e 99,8% circa al secondo.

#### **svantaggi**

- abortività in seguito all'esame circa l'1%;
- fallimento dell'analisi nello 0,2% circa e quindi nessuna risposta;



- falsi positivi ovvero falsi malati nello 0,2%-0,5%;
- falsi negativi ovvero falsi normali 1:5.000.

### FUNICOLOCENTESI

Viene eseguita dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza.

#### metodica

vengono prelevati 1-3 cc di sangue fetale dal cordone ombelicale, con un ago infisso attraverso l'addome materno, sotto guida ecografica.

#### indicazioni

necessità di determinare il cariotipo fetale in epoca avanzata di gravidanza, verifica di processi infettivi fetali, dubbi diagnostici in seguito ad amniocentesi, trasfusioni di sangue al feto per grave anemia, terapie fetali.

#### vantaggi

risposta del cariotipo in 72-96 ore.

#### svantaggi

- abortività in seguito all'esame (dall'1 al 4%);
- necessità di ripetere l'esame (circa l'1%);
- risposta non corretta un caso su 10.000.

TUTTE LE METODICHE RIPORTATE NON NECESSITANO, AD ECCEZIONE DI CASI PARTICOLARI, DI RICOVERO OSPEDALIERO, NÉ DI TERAPIE FARMACOLOGICHE COADIUVANTI O DI RIPOSO ASSOLUTO NEI GIORNI SUCCESSIVI ALL'ESAME.

Il fastidio fisico o "dolore" che la gestante avverte durante una diagnostica invasiva è mediamente comparabile a quello determinato da una iniezione intramuscolare.

## NUMERI UTILI

POLICLINICO "LE SCOTTE"  
VIALE BRACCI - SIENA

SEZIONE DI CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA  
SEZIONE DI PEDIATRIA  
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA  
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE

CENTRO DI DIAGNOSI PRENATALE  
IV LOTTO PIANO -5S  
Appuntamento Consulenze Genetiche e Farmacologiche  
0577 586608 - 0577 586526

Appuntamento Diagnosi Invasiva  
0577 586608 - 0577 586526

Appuntamento Ecografie  
0577 586603 - 586608 - 586609

Appuntamento Test di Screening  
0577 586603

Siti Internet: [www.ao-siena.toscana.it](http://www.ao-siena.toscana.it)  
[www.unisi.it/ricerca/centri/diagnosi-prenatale/cdp.htm](http://www.unisi.it/ricerca/centri/diagnosi-prenatale/cdp.htm)



