

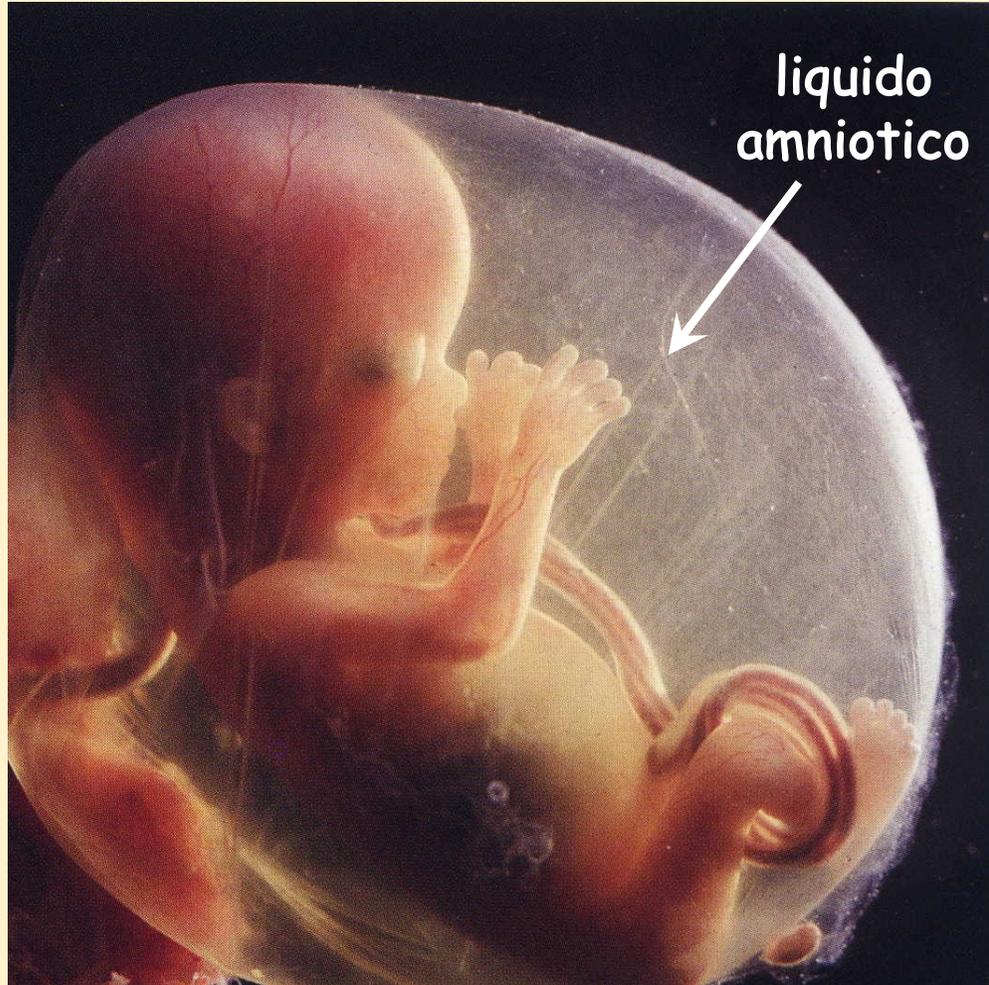
Diagnosi prenatale delle anomalie cromosomiche e delle malattie genetiche

Dott. Ettore Cariati

ettore.cariati@crocerossatorrigiani.it

Anomalie cromosomiche

Le anomalie cromosomiche possono essere diagnosticate nel corso della gravidanza analizzando cellule di origine fetale prelevate dal liquido amniotico.



Nel liquido amniotico, dall'inizio del 4° mese, compaiono numerose cellule derivanti dalla fisiologica desquamazione della cute, cavità orale, vie respiratorie e urinarie del feto (dalla fine del 3° mese in poi, il feto urina nel liquido amniotico).

Tali cellule sono, in buona parte, vitali e, poste in un idoneo mezzo di coltura dopo essere state prelevate, possono moltiplicarsi ed essere esaminate per verificare se il numero e la struttura dei cromosomi sono regolari o se, invece, vi sono anomalie.

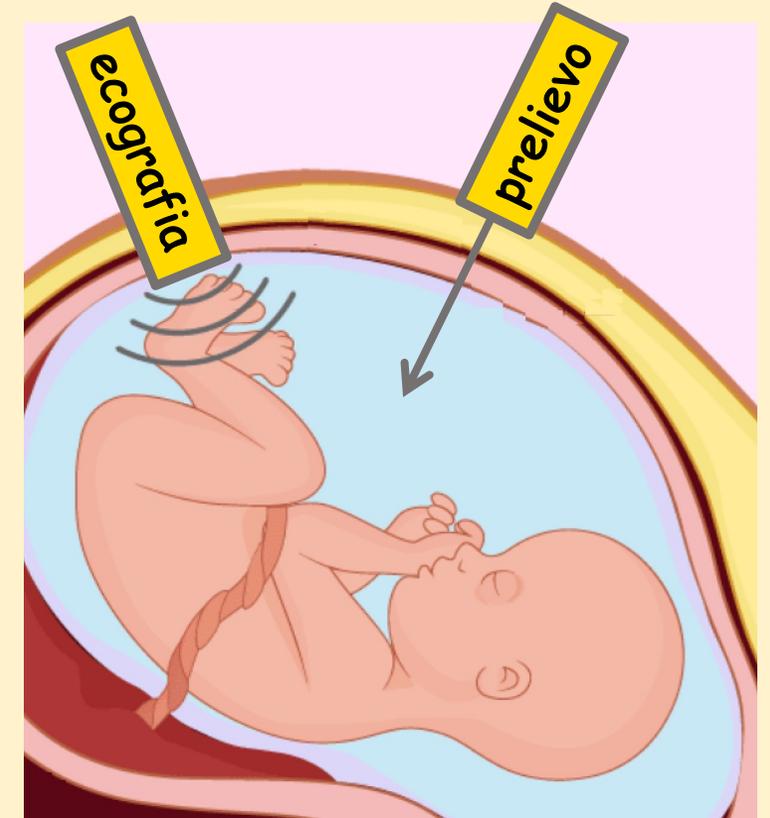
Il liquido amniotico può essere prelevato dalla 16^a settimana compiuta di gravidanza in poi (prima di questa epoca la quantità di liquido presente nella cavità amniotica è molto esigua) mediante un sottile ago (0,8/0,9 mm) inserito attraverso la cute della parete addominale sotto guida ecografica.

Il prelievo non provoca dolore (a parte la minima sensazione di puntura quando l'ago attraversa la pelle) e dura circa trenta secondi.

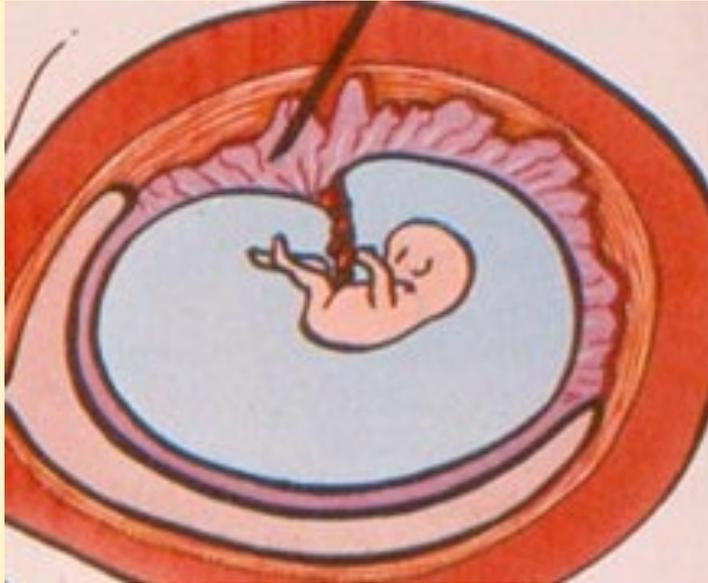
Per portare a termine l'esame è necessario attendere il tempo di completamento della coltura cellulare. I risultati dell'esame, pertanto, saranno disponibili dopo circa 15-20 giorni.

Il liquido amniotico prelevato per l'indagine cromosomica è utilizzato anche per dosare una proteina, denominata alfa-fetoproteina, che può aumentare in alcune anomalie fetali.

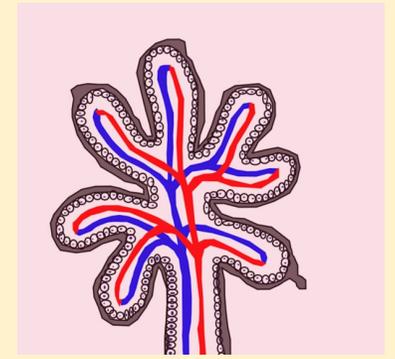
Per fare la diagnosi rapida delle anomalie numeriche di alcuni cromosomi (monosomie o trisomie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y), si applica una procedura denominata QF-PCR, che consente di avere i risultati, limitatamente alle anomalie descritte, in 4-5 giorni.



Le anomalie cromosomiche possono essere diagnosticate anche esaminando i villi coriali, piccole strutture che costituiscono le placenta e presentano un corredo cromosomico corrispondente a quello del feto.



Il prelievo dei villi coriali (villocentesi) si esegue dalla 11^a settimana compiuta in poi, mediante un sottile ago (0,9 mm) inserito attraverso la parete addominale materna sotto guida ecografica continua.



La procedura di prelievo dura circa trenta secondi e non provoca dolore, a parte un minimo fastidio per la puntura della pelle.

Come per il liquido amniotico, i villi coriali sono posti in coltura e, dopo 10-15 giorni, esaminati per analizzare i cromosomi fetali. Pertanto, i risultati della coltura saranno disponibili dopo circa 15-20 giorni dal prelievo.

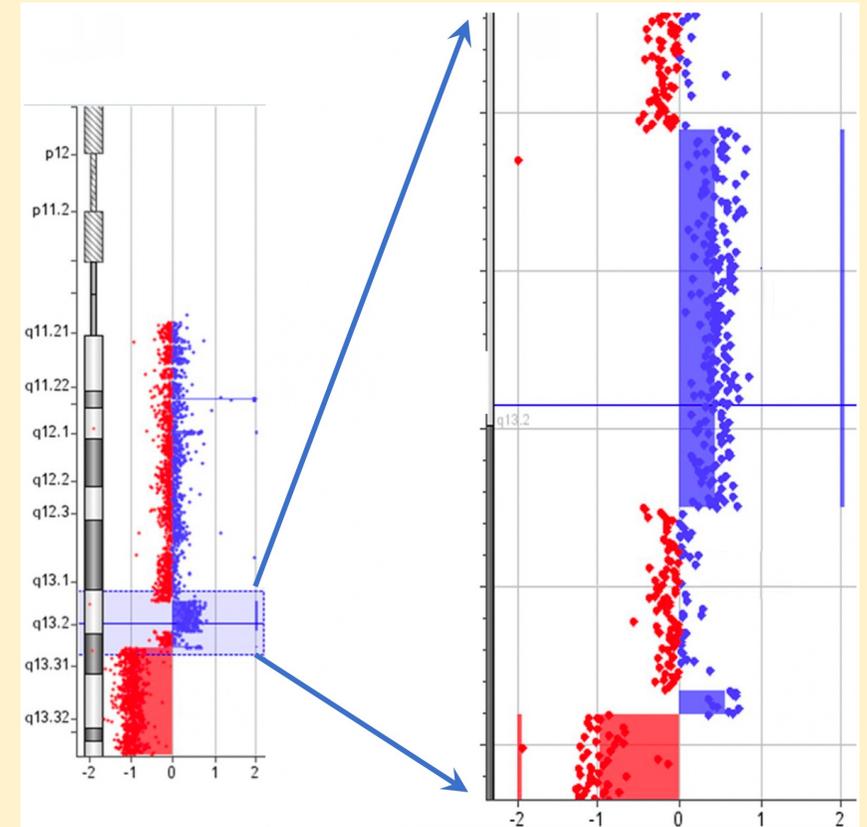
Per fare la diagnosi rapida delle anomalie numeriche di alcuni cromosomi (monosomie o trisomie dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y), anche in questi casi si può applicare la procedura QF-PCR e avere i risultati, limitatamente alle anomalie descritte, in 4-5 giorni.

Il "cariotipo molecolare"

L'analisi convenzionale dei cromosomi, mediante le tecniche tradizionali sopra descritte, pur essendo in grado di individuare le anomalie numeriche e molte anomalie strutturali dei cromosomi, è limitata dal potere di risoluzione della metodica: ciò vuol dire che se l'anomalia cromosomica ha dimensioni inferiori al potere di risoluzione della tecnica di analisi, il cariotipo potrebbe risultare normale anche in presenza di una grave patologia.

Una metodica di analisi molecolare dei cromosomi fetali, denominata **array-CGH** (comunemente chiamata "cariotipo molecolare"), consente di analizzare l'intero genoma in un unico test con una risoluzione molto più elevata rispetto alle metodiche tradizionali.

Pertanto, tale metodica è in grado di identificare anomalie cromosomiche che, per le piccole dimensioni, non sono rilevabili con le usuali procedure, ma possono causare patologie malformative anche gravi.



L'array-CGH trova una specifica applicazione per la ricerca di alterazioni genetiche nei feti con difetti congeniti rilevati dall'esame ecografico, ma può essere eseguita anche nelle gestanti in assenza di un sospetto diagnostico e senza una specifica indicazione.

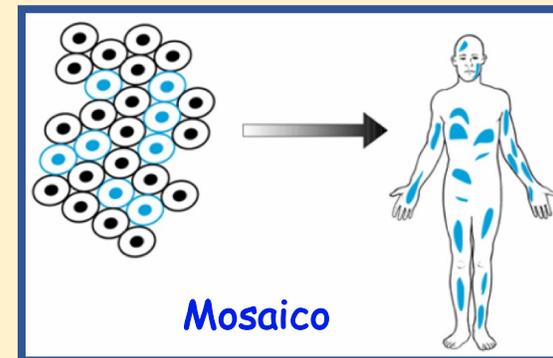
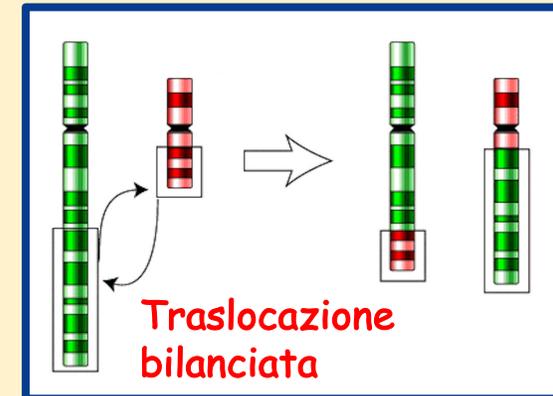
Nelle gestanti a basso rischio, tale metodica consente comunque di ottenere un maggior numero di diagnosi rispetto al cariotipo tradizionale (1-1,7%). Inoltre, non essendovi necessità di fare la coltura delle cellule, si possono ottenere i risultati in tempi molto brevi (8-10 giorni).

L'analisi array-CGH presenta due limiti:

1. non può identificare i riarrangiamenti cromosomici "bilanciati" (traslocazioni, inversioni) che, nella maggior parte dei casi, sono trasmessi da uno dei genitori e non associati a patologia;
2. non può rilevare i mosaicismi (cioè la presenza di due linee cellulari, una normale e l'altra con anomalie numeriche), nei casi in cui la linea con anomalia cromosomica sia scarsamente rappresentata.

Pertanto, le due tecniche sono da considerarsi complementari:

l'analisi array-CGH, nei casi di gravidanza a basso rischio, può essere utilizzata in maniera integrativa alla diagnosi cromosomica convenzionale.



Una nuova tecnologia array, nota come array CGH + SNP, è stata recentemente introdotta nel campo della citogenetica molecolare.

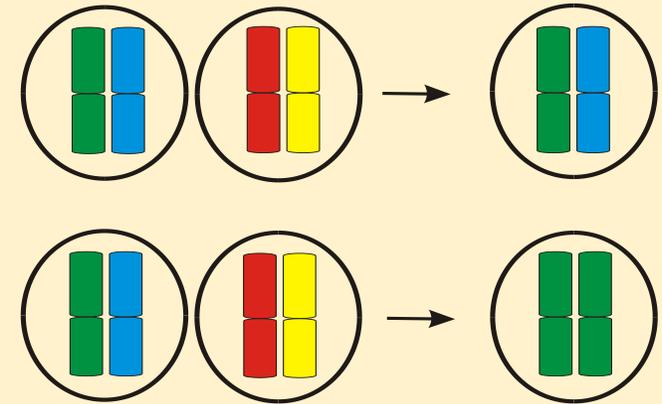
Questa tecnologia è in grado di rilevare anche le disomie uniparentali.

La disomia uniparentale si verifica quando una persona riceve due copie di un cromosoma da un genitore e nessuna copia dall'altro genitore, e può essere associata a gravi patologie congenite, come la sindrome di Prader-Willi e la sindrome di Angelman.

La sua frequenza aumenta con l'età materna avanzata.

Le malattie identificate dai microarray possono avere una manifestazione clinica variabile, e potrebbe non essere possibile prevedere quale sarà lo stato di gravità e l'età di insorgenza di una malattia.

Si possono identificare malattie che si manifesteranno nell'età adulta. L'identificazione di tali risultati può anche indicare che uno dei genitori ha la stessa malattia, ma che ancora non ne ha sviluppato i sintomi.

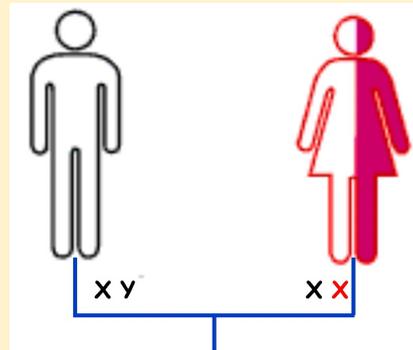
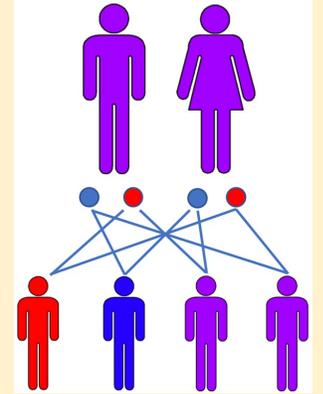


Per ovviare agli inconvenienti delle due procedure, tradizionale e molecolare, si può prendere in considerazione la possibilità di fare entrambe le analisi.

Malattie genetiche

La diagnosi prenatale delle malattie genetiche, nella maggior parte dei casi, si esegue solo se vi sono condizioni di rischio per una specifica patologia:

- 1) accertamento dello stato di portatore di una malattia genetica con modalità di trasmissione "recessiva" in entrambi i genitori;
- 2) presenza, nelle famiglie, di individui affetti da una malattia genetica, solo dopo consulenza con uno specialista in genetica;
- 3) rilevamento ecografico di caratteristiche del feto sospette per patologie genetiche;
- 4) sesso fetale maschile in gravidanze di donne portatrici di malattie genetiche con modalità di trasmissione legata al sesso.



In assenza di una delle condizioni descritte, di solito non vi è indicazione per fare la diagnosi prenatale di una malattia genetica.

Alcuni laboratori offrono la possibilità, con il campione di liquido amniotico o villi coriali prelevato per le indagini citogenetiche, di diagnosticare alcune malattie genetiche, per le quali la frequenza dei portatori è molto alta nella popolazione in generale:

- fibrosi cistica (portatori 1/25)
- sordità congenita (portatori 1/40)
- atrofia muscolare spinale (SMA - portatori 1/50)
- sindrome da X fragile (portatori 1/250)
- distrofia muscolare di Duchenne (portatori 1/250)

L'esecuzione di specifici test genetici nelle gestanti "a basso rischio" (cioè senza indicazioni), riduce il rischio di avere un figlio affetto da una delle patologie esaminate, ma lascia praticamente inalterato il rischio generale di avere un figlio affetto da una malattia genetica, perché le malattie genetiche sono molto numerose, per fortuna tutte molto rare, ed esaminarne un piccolo numero riduce pochissimo il rischio generale.

Un'altra malattia genetica, più frequente in alcune aree geografiche del mediterraneo, è la beta-talassemia, comunemente nota come "anemia mediterranea".

In alcune regioni del nostro Paese, come la Sardegna e i comuni della fascia ionica, la frequenza dei portatori di β -talassemia è molto alta (1/10). Per fortuna, un semplice esame di emocromo può far nascere il sospetto e avviare il percorso diagnostico specifico per la malattia genetica.

Rischi correlati alla amniocentesi e villocentesi

Rischio di aborto

Amniocentesi e villocentesi sono state sempre associate al rischio di aborto.

Nel corso degli anni sono stati fatti molti studi sull'argomento, con risultati spesso diversi.

Le linee guida delle società scientifiche riportano, in genere, una **percentuale di rischio di aborto correlabile al prelievo, variabile tra lo 0,5 e l'1%**.

Le Linee Guida della Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (SIEOG), riportano un rischio, correlabile al prelievo, dello 1%, sia per la villocentesi che per l'amniocentesi.

Nel 2016, un gruppo di ricercatori danesi ha pubblicato uno studio sui rischi associati alla diagnosi invasiva dopo lo screening del test combinato (duo-test), senza rilevare un aumento di rischio di aborto rispetto al rischio di base.¹

Nel 2019, è stato pubblicato un lavoro scientifico che ha studiato 63.273 casi di amniocentesi e 13.011 villocentesi, riportando un rischio di aborto, correlabile al prelievo, molto basso, **0,3% per l'amniocentesi e 0,2% per la villocentesi**. Gli Autori dello studio hanno affermato che il rischio di aborto è trascurabile se paragonato a quello di gestanti con lo stesso profilo di rischio che non si sottopongono alle procedure diagnostiche di villocentesi o amniocentesi.²

1. Wulff CB, et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jan;47(1):38-44.

2. Salomon LJ, et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Oct;54(4):442-451.

Rischio di aborto

Sempre nel corso del 2016, le società americane degli ostetrico-ginecologi (ACOG) e medicina materno-fetale (SMFM) hanno redatto e pubblicato le linee guida sui test diagnostici prenatali per le malattie genetiche, riportando un rischio di aborto attribuibile alle procedure invasive, se eseguite da operatori esperti, dello **0,1-0,3%**.³

Altri rischi

- **Perdita di liquido amniotico** (da lesione delle membrane): si verifica in circa l'1% delle amniocentesi ma, nella maggior parte dei casi, ha una prognosi favorevole.
- **Complicanze infettive**: molto rare.
- **Emorragia**: complicanza relativamente rara, con prognosi favorevole nella maggior parte dei casi.
- **Parto prematuro**: il rischio di parto prematuro non aumenta in maniera significativa.
- **Lesioni fetali** provocate dall'ago: così temuto da molte gestanti, tale rischio è inesistente perché il prelievo si esegue sempre sotto guida ecografica, lontano dalle parti fetali.

³.The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin n. 162, may 2016.

Note pratiche per chi si sottopone all'amniocentesi/villocentesi

Preparazione all'esame

Non si deve fare alcuna preparazione all'esame.

Profilassi anti-D nelle gestanti con gruppo Rh negativo

Le signore che si sottopongono al prelievo devono conoscere il proprio gruppo sanguigno e il fattore Rh. Se la gestante è Rh negativa, e il suo partner positivo, è opportuno effettuare la profilassi Rh mediante una iniezione intramuscolare di gammaglobuline anti-D.

La profilassi si esegue dopo il prelievo. Dopo la profilassi, il test di *Coombs* diventerà positivo, per poi negativizzarsi dopo alcune settimane.

Prima di sottoporsi all'amniocentesi, le gestanti Rh negative devono fare il test di *Coombs* indiretto e conoscerne il risultato (l'esame fa parte della serie di analisi da fare durante il primo trimestre in tutte le gravidanze fisiologiche).

La positività del test di *Coombs* è una controindicazione all'esecuzione della villocentesi (ma non dell'amniocentesi).

Terapie antibiotiche e/o antispastiche

Non vi è evidenza scientifica che eventuali terapie con antibiotici e/o antispastici riducano i potenziali rischi correlati all'amniocentesi o villocentesi. Pertanto, non è necessario fare alcuna terapia prima e dopo l'esecuzione del prelievo.

Se vi sono condizioni particolari che richiedono specifiche terapie, queste saranno prescritte dal ginecologo di fiducia o dal medico che esegue il prelievo.

Riposo e precauzioni

Dopo il prelievo, la gestante sarà invitata a osservare un breve periodo di riposo, anche se non vi è evidenza scientifica che ciò sia utile.

Dopo l'amniocentesi, si possono osservare modeste perdite di liquido dai genitali: il fenomeno è raro e non è indicativo di patologia.

Dopo la villocentesi, si possono osservare modeste perdite ematiche dai genitali. Anche questo fenomeno è raro e non è indicativo di patologia.

Se si verificano emorragie o perdite abbondanti di liquido amniotico, eventi assolutamente rari, la gestante dovrà recarsi presso un pronto soccorso ostetrico per gli accertamenti del caso.



GENETICS

This is how it works

per informazioni e appuntamenti

ettore.cariati@crocerossatorrigiani.it

335/323.445 (sms o Whatsapp)