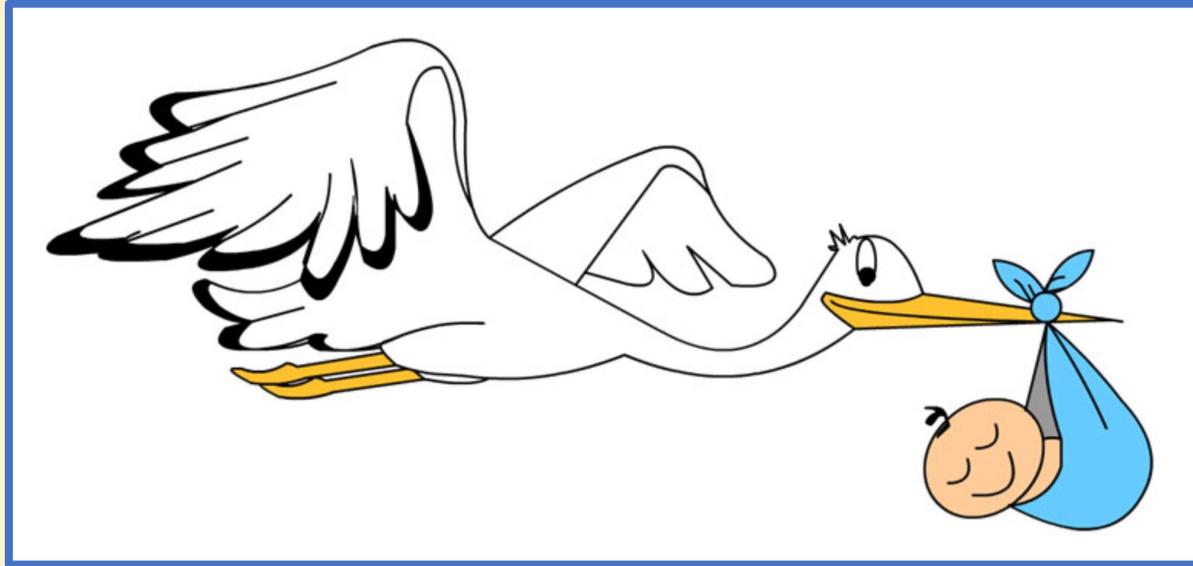


# *Screening* prenatale dei difetti congeniti

*Dott. Ettore Cariati*

[ettore.cariati@crocerossatorrigiani.it](mailto:ettore.cariati@crocerossatorrigiani.it)



**I neonati con difetti congeniti sono il 2,5%**  
**molti difetti vengono però rilevati tardivamente,**  
**e interessano complessivamente**  
**oltre il 5% dei bambini entro il primo anno di vita**

# Cosa sono i difetti congeniti ...

➤ **Malformazioni**



➤ **Malattie genetiche**



➤ **Anomalie cromosomiche**



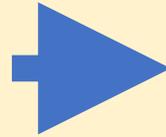
# Screening prenatale delle malformazioni fetali

Le malformazioni sono i difetti congeniti più frequenti, interessano il 2% dei neonati e il 4-5% dei bambini entro il 1° anno di vita.

- Le più comuni interessano
- Cuore
  - Reni e vie urinarie
  - Arti

Molte malformazioni fetali, si possono diagnosticare con l'ecografia

Nel corso della gravidanza, in assenza di fattori di rischio, il protocollo nazionale suggerisce di eseguire 3 esami ecografici



- I trimestre, tra 11 e 13 settimane
- II trimestre, tra 19 e 21 settimane
- III trimestre, tra 30 e 34 settimane

E' molto importante che gli esami ecografici vengano eseguiti da un ginecologo specialista in diagnosi prenatale, che possiede la necessaria esperienza per poter riconoscere o sospettare l'esistenza di patologie fetali e programmare le più opportune soluzioni diagnostiche e terapeutiche.

Alcune anomalie si possono diagnosticare già in occasione della ecografia del I trimestre, tra la 11<sup>a</sup> e la 13<sup>a</sup> settimana di gravidanza:

- gravi malformazioni degli arti
- difetti della parete addominale
- gravi malformazioni delle vie urinarie
- gravi malformazioni del sistema nervoso centrale
- gravi malformazioni del cuore

L'esame del I trimestre, inoltre, è molto importante per:

- rilevare elementi correlati con le patologie genetiche
- diagnosticare le gravidanze gemellari monocoriali (con una sola placenta), che possono andare incontro a gravi complicanze
- verificare se la datazione della gravidanza è corretta, elemento indispensabile per poter seguire la crescita fetale nel corso di tutta la gravidanza e prevedere la data del parto



L'esame ecografico dedicato allo screening e diagnosi prenatale delle malformazioni è l'ecografia del II trimestre, che si esegue tra la 19<sup>a</sup> e la 21<sup>a</sup> settimana.

Con questo esame è possibile diagnosticare molte malformazioni, con una percentuale variabile di successo, da più del 90% per alcuni difetti del sistema nervoso centrale, a meno del 10% per le piccole malformazioni cardiache e degli arti.

Esiste poi la possibilità di eseguire un ulteriore esame ecografico, dedicato allo screening delle malformazioni, tra la 16<sup>a</sup> e la 17<sup>a</sup> settimana.

Con questo esame, noto come «ecografia genetica», si possono rilevare caratteristiche fetali sospette per patologie malformative, poter effettuare l'amniocentesi e le necessarie analisi cromosomiche e genetiche, completare la diagnosi e dare indicazioni sull'entità della patologia fetale.



L'esame ecografico di screening del III trimestre, si esegue tra la 30<sup>a</sup> e la 34<sup>a</sup> settimana di gravidanza.

Ritenuta comunemente (ed erroneamente) una ecografia meno importante, con questo esame è possibile diagnosticare le anomalie della crescita fetale e, pertanto, decidere le modalità più opportune di assistenza nel corso delle ultime settimane di gravidanza e programmare il parto.

Inoltre, è possibile diagnosticare **anomalie congenite "evolutive"** che si manifestano con maggiore evidenza nel corso dell'ultimo trimestre, in particolare:

- **malformazioni cardiache**
- **anomalie renali e delle vie urinarie**
- **anomalie del sistema nervoso centrale**
- **malformazioni dell'apparto scheletrico**



# Screening prenatale delle malattie genetiche

Lo screening prenatale delle malattie genetiche, nella maggior parte dei casi, si esegue solo se vi sono condizioni di rischio per una specifica patologia.

Per alcune malattie genetiche, per le quali la frequenza dei portatori è molto alta:

- **fibrosi cistica** (portatori 1/25)
- **sordità congenita** (gene CX26 - portatori 1/40)
- **atrofia muscolare spinale (SMA)** - portatori 1/50)
- **sindrome da X fragile** (portatori 1/250)
- **distrofia muscolare di Duchenne** (portatori 1/250)

si possono eseguire **specifici test genetici**, con un semplice prelievo di sangue.

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

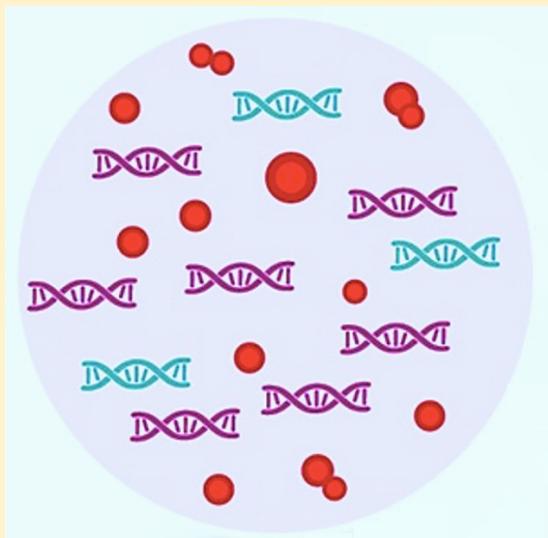
Lo screening della beta-talassemia si effettua con un semplice esame di **emocromo** e, nei casi di sospetta patologia (globuli rossi di piccole dimensioni), con un esame più specifico (**elettroforesi della emoglobina**).

Nei casi positivi per patologia dell'emoglobina, si deve eseguire l'esame di "tipizzazione" genetica per precisare il difetto.

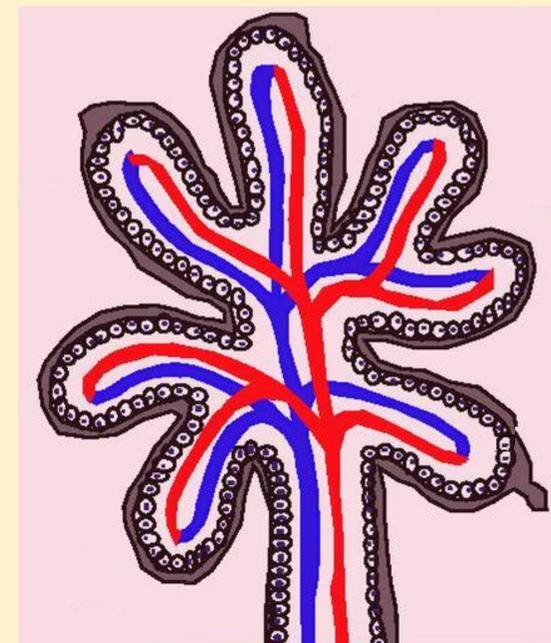
In tempi molto recenti, sono state messe a punto metodiche di sequenziamento che consentono di analizzare l'intero "esoma" (Whole Exome Sequencing - "WES").

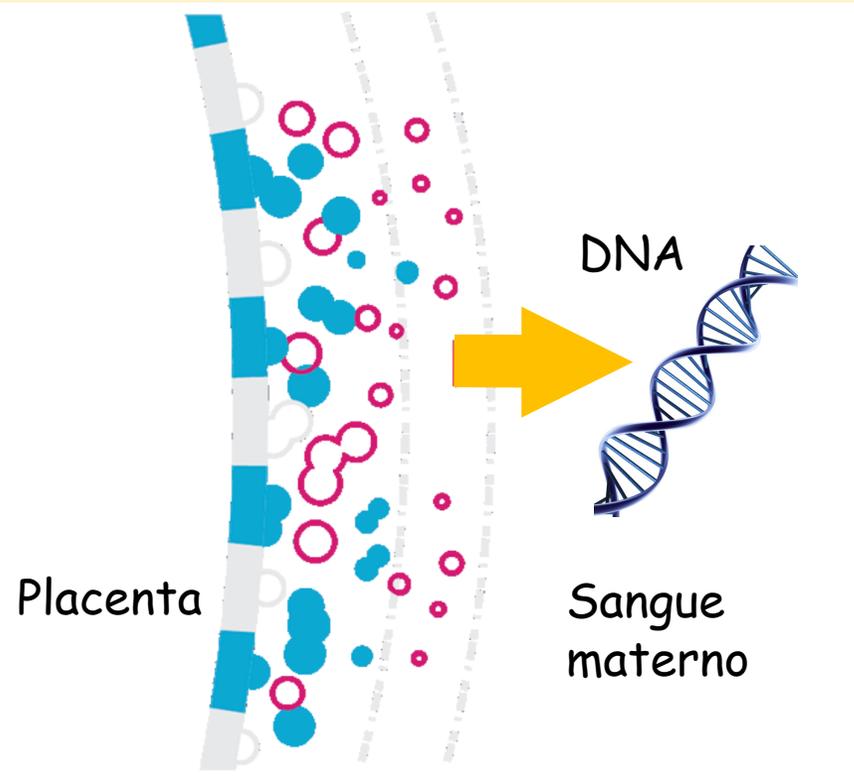
L'esoma rappresenta la parte del genoma umano che "codifica" i processi biologici dell'organismo e, pertanto, può essere responsabile di numerose malattie genetiche.

La procedura può essere impiegata usando le cellule fetali prelevate mediante amniocentesi o villocentesi, per cercare di identificare le cause genetiche di una malformazione fetale, dopo la diagnosi ecografica, nei casi in cui l'esame dei cromosomi con le tecniche tradizionali e con la tecnica Array-CGH siano risultati negativi.



Alcuni laboratori offrono lo *screening del cell-free DNA* per esaminare, in tutto il genoma, le anomalie di tratti di DNA che possono essere associate a malformazioni o disabilità intellettiva.





Pertanto, il WES si può effettuare sul *cell-free-DNA* estratto dal campione di sangue materno.

Il WES effettuato sul *cell-free-DNA* estratto dal sangue materno si deve eseguire insieme all'esame del DNA dei due genitori (TRIO-WES).

I tempi di analisi e risposta sono di circa 28 giorni lavorativi.

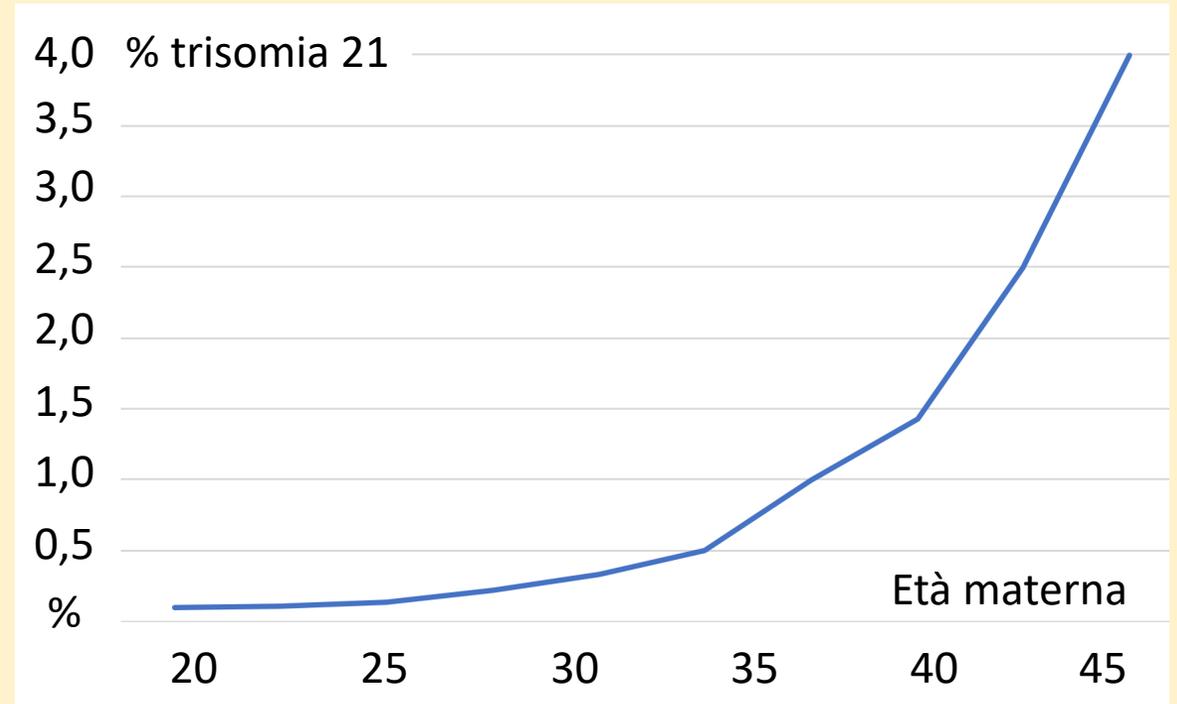
Le società scientifiche di genetica più accreditate non raccomandano l'uso routinario del WES in diagnosi prenatale, senza specifiche indicazioni, a causa dei molteplici e complessi problemi che si possono presentare nella interpretazione clinica del sequenziamento dell'esoma.

Se una paziente richiede un WES prenatale senza alcuna indicazione clinica specifica o storia familiare positiva per malattie genetiche, è indispensabile che la paziente sia sottoposta, prima del prelievo, ad una **consulenza con un professionista medico specialista in genetica**, per essere informata in modo adeguato su tutte le problematiche correlate a questa analisi genetica.

# Screening prenatale delle anomalie cromosomiche

Le anomalie cromosomiche, in primo luogo la trisomia 21, sono correlate all'età materna. Maggiore è l'età materna, più alta la probabilità di avere un figlio con la sindrome di Down.

L'**età materna avanzata** è stato il primo criterio di screening della sindrome di Down e ancora oggi è molto diffuso, nonostante la sua bassa sensibilità ed il numero molto alto di diagnosi prenatali invasive.



Più recentemente, sono stati messi a punto nuovi criteri di screening, più sensibili dell'età materna:

- il **"triplo-test"**, oggi quasi del tutto abbandonato;
- il **"test combinato"** (duo-test).

In occasione della ecografia del I trimestre, si può fare una valutazione del rischio delle più frequenti anomalie cromosomiche (trisomie 21, 18 e 13), misurando la "translucenza nucale" e combinandone il risultato con il dosaggio di due proteine del sangue materno (*free-β-hCG* e PAPP-A):

È il "test-combinato", test di *screening* oggi più diffuso, noto come "duo-test".

### Il "test-combinato" è un test statistico

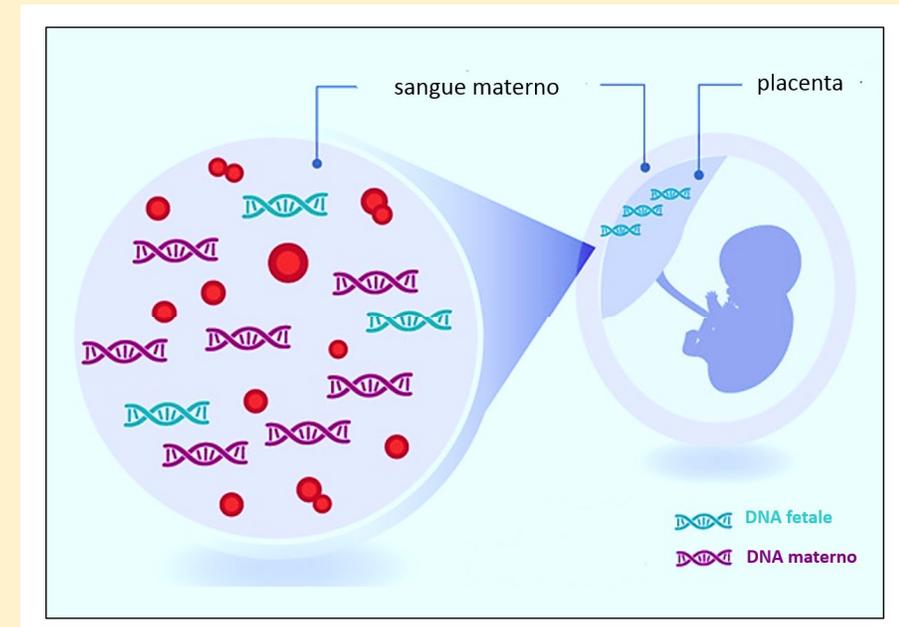
- nel 93% dei casi il risultato è "negativo", cioè favorevole: ciò vuol dire che il rischio della sindrome di Down è inferiore a 1:250
- nel 7% dei casi il risultato è "positivo", non favorevole: ciò vuol dire che il rischio della sindrome di Down è maggiore di 1:250
- La "sensibilità" del "test-combinato" è di circa il 90%: ciò vuol dire che il numero delle trisomie 21 nel gruppo dei casi "positivi" è il 90% del totale.



"translucenza nucale"

Da alcuni anni è stato messo a punto un test di screening delle anomalie dei cromosomi, il **NIPT** (test prenatale "non-invasivo"), che consente di valutare il rischio delle anomalie cromosomiche fetali mediante analisi del DNA placentare nel sangue materno.

A partire dalla 11<sup>a</sup> settimana, con un prelievo di sangue materno, si può determinare il rischio della trisomia 21, con una **sensibilità di oltre il 99,5%**.



Il test può analizzare:

- le più frequenti **anomalie numeriche dei cromosomi 21, 18, 13, X e Y**;
- le **anomalie numeriche di tutti i cromosomi** e numerose sindromi da microdelezione e microduplicazione (patologie causate da anomalie cromosomiche di piccole dimensioni)

Si può usare per fare la diagnosi di sesso fetale (solo gravidanze singole).

**Non deve essere utilizzato quando vi è sospetto di patologia fetale.**

*Per informazioni più dettagliate vedere la sezione dedicata al NIPT*



# GENETICS

This is how it works

per informazioni e appuntamenti

[ettore.cariati@crocerossatorrigiani.it](mailto:ettore.cariati@crocerossatorrigiani.it)

335/323.445 (sms o Whatsapp)