



DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

U.O.C. Clinica Ginecologica - Ostetrica

Direttore: Prof. G.B. Nardelli



Medicina Fetale Diagnosi Prenatale delle Anomalie Cromosomiche

Dott. E. Cosmi (Ricercatore Universitario)
Dott. G. Francia (Dirigente Ospedaliero I Livello)

A cura di : *Dott.ssa E. Guarnieri* (Ostetrica Universitaria)



Significato della Guida Informativa

La Diagnosi Prenatale delle Anomalie Cromosomiche prevede due procedure :

- 1)-Procedure NON INVASIVE (Bi-Test, Tri-Test, TN, Ecografia a (8-11 settimane)
- 2)-Procedure INVASIVE (prelievo dei Vili Coriali – Villocentesi a 11-12 settimane e Prelievo del Liquido Amniotico – Amniocentesi a 14-18 settimane)

Sono esami che determinano comprensibile ansia e preoccupazione nelle mamme che decidono di eseguirli, e nonostante i Medici, durante il colloquio preliminare, forniscano informazioni dettagliate sul significato degli esami e sulle procedure, spesso i Genitori esprimono dubbi e incertezze a riguardo.

La presente guida nasce con lo scopo di informare (e quindi rassicurare) in maniera semplice e divulgativa ma completa i Genitori, permettendo loro di rileggere con comodo le informazioni ed eventualmente formulare domande.

La guida sarà consegnata ad ogni mamma prima o durante il colloquio.

DIAGNOSI PRENATALE NON INVASIVA

Tests di Screening

Se i genitori sono contrari a eseguire una diagnosi invasiva, ma vogliono ugualmente essere informati sulla salute del loro bambino, c'è la possibilità di eseguire i test di screening (o bi-test o duo-test); questi test sono probabilistici e quantificano esclusivamente il rischio di osservare una malformazione (Trisomia 18 e 21), pertanto non saranno mai negativi perché non esiste il "rischio = 0".

Essi sono:

La Translucenza Nucale (NT) è uno spazio anecogeno evidenziabile ecograficamente nella regione posteriore del collo fetale già ad 8-11 settimane di gravidanza, su embrioni con un CRL compreso tra 38 3 84 mm. L'aumento della NT può essere determinato da anomalie cardiache e/o dei grossi vasi, da aumento della pressione endotoracica (per es. da ernia diaframmatica) e da displasie scheletriche, da anomalo o ritardato sviluppo dei vasi linfatici, da alterata composizione del tessuto connettivo, o da altro. Valori di NT superiori al 95°- 99° percentile sono indicativi di cardiopatie congenite con una sensibilità rispettivamente del 56-40% e falsi positivi del 5-1% (quindi la valutazione della NT è utile anche quale test di screening per l'indicazione ad un'accurata ecocardiografia fetale precoce (dalla 16° settimana con controllo successivo a 21-24 settimane). Inoltre l'aumento dello spessore della NT è spesso associato ad anomalie cromosomiche.

BI-Test o DUO-Test : Il bi test è un esame di screening statistico che utilizza una tecnica combinata: la rilevazione della translucenza nucale (NT) associata al dosaggio di due sostanze (da cui il nome bi test) presenti nel circolo materno: Free-β-hCG (frazione libera della gonadotropina corionica) e PAPP-A (proteina A plasmatica associata alla gravidanza). La NT associata al Free-β-hCG e PAPP-A realizza una sensibilità dell'esame che si avvicina al 90% e i falsi positivi si riducono ulteriormente (3-5%). Ha una sensibilità che giunge al 92% (specie se si associa alla NT anche la più recente tecnica di individuazione della presenza dell'osso nasale del feto, NB -nasal bone- che, dalla 11^a alla 14^a settimana viene a mancare nel 70% dei feti affetti da trisomia) con una drastica riduzione dei falsi positivi al 3% . Il calcolo del rischio statistico viene effettuato da software che prendono in considerazione la variabilità soggettiva materna e fetale per epoca gestazionale, per età materna, numero di precedenti gravidanze interrotte o portate a termine, razza, peso corporeo, abitudine al fumo, tendenza alla minaccia d'aborto con sanguinamento o terapie ormonali per ovviarlo, positività anamnestica per precedenti figli con anomalie cromosomiche.

TRI TEST : Il tri test non può essere effettuato prima della 15^a settimana di gravidanza. Anche questo esame si attua con tecnica combinata: il DBP(diametro bi parietale) rilevato con l'ecografia, utili a datare, con buona attendibilità, l'epoca gestazionale. l'alfa-feto-proteina (AFP), l'estriolo non coniugato (uE₃) e la gonadotropina corionica (hCG). La valutazione combinata di questi tre analiti ed altri parametri (età materna, peso etc.) consente di individuare le donne con rischio statistico aumentato di partorire un feto affetto da difetti di chiusura del tubo neurale (TND, spina bifida), da cromosomopatia. Con il tri test si considera a rischio statistico aumentato per sindrome di Down, una donna la cui probabilità di avere un feto affetto sia superiore o uguale a 1/350

casi (è il rischio sovrapponibile a quello di una donna di 35 anni). Come si è già detto il rischio è correlato all'età materna: a 28 anni è circa di 1/1352, a 30 anni di 1/895, a 38 anni di 1/167

ECOGRAFIA MORFOLOGICA o GENETICA

L'ecografia "morfologica o genetica" costituisce attualmente parte integrante di quell'esame ecografico Poicè tale valutazione viene effettuata a 20-22 settimane, si evince che l'ecografia morfologica non può sicuramente costituire un metodo di screening elettivo per la valutazione di un aumento del rischio per anomalie cromosomiche o genetiche; diventa comunque utile, laddove i campanelli di allarme delle metodiche di prima istanza (bi test, tri test) dovessero aver fallito (falsi negativi) o nei casi in cui la gestante non avesse avuto il modo di sottoporvisi.

La presenza di anomalie strutturali e/o soft markers costituisce una accettata indicazione alla diagnosi prenatale invasiva (amniocentesi).

I soft marker più comunemente studiati sono: la rilevazione di una plica nucale ≥ 6 mm; l'individuazione di pielectasia ≥ 4 mm; brevità relativa del femore rapporto femore misurato/atteso ≤ 0.91 , la brevità relativa dell'omero con rapporto omero misurato/atteso ≤ 0.90 ; l'intestino iperecogeno (ecogenicità sovrapponibile a quella dell'osso; il focus iperecogeno intracardiaco (ecogenicità puntiforme, unica o multipla, evidenziabile nei ventricoli detta golf ball); cisti uniche o multiple, mono o bilaterali dei plessi corioidei.

La sensibilità dell'ecografia "morfologica o genetica" varia dal 59 all'80% o più se si include lo studio della ricerca di malformazioni cardiache associate e due o più soft markers si rilevano in un terzo circa dei feti con trisomia 21. L'assenza di soft marker indica una diminuzione del rischio del 50-60% .

L'ecografia è l'unico esame ad immagini che può essere eseguito in gravidanza. Infatti , solo eccezionalmente può essere eseguita una Risonanza Magnetica. Pertanto non è pensabile che un unico esame possa essere esaustivo di tutte le patologie che nell'adulto necessitano di numerose indagini radiologiche.

Che significato ha un test positivo?

Il test combinato non pone alcuna diagnosi, ma rivaluta il rischio (in valori percentuali di probabilità) di quel feto di essere affetto da singole cromosomopatie o da quadri sindromici. In altre parole, non significa che il vostro bimbo sia malato, ma solamente che voi rientrate in una fascia di rischio aumentata per anomalie congenite.

Sulla base dell'esito potrà essere poi valutata con il vostro Ginecologo l'opportunità di eseguire ulteriori accertamenti.

Che significato ha un test negativo

Indica un rischio più basso o non aumentato rispetto a quanto atteso per l'età materna. Questo non significa che il vostro bambino sia sicuramente "sano" ma che è molto improbabile che sia affetto da alcune anomalie congenite (anomalie cromosomiche etc)

Significato dei tests combinati, non invasivi.

Il test Combinato non è un esame diagnostico; è invece un test che permette di conoscere elementi importanti per personalizzare il rischio di alcune anomalie fetali per le future

mamme sotto e sopra i 35 anni di età . Il test combinati non sono una alternativa ai tests invasivi.

DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA

A)-Villocentesi

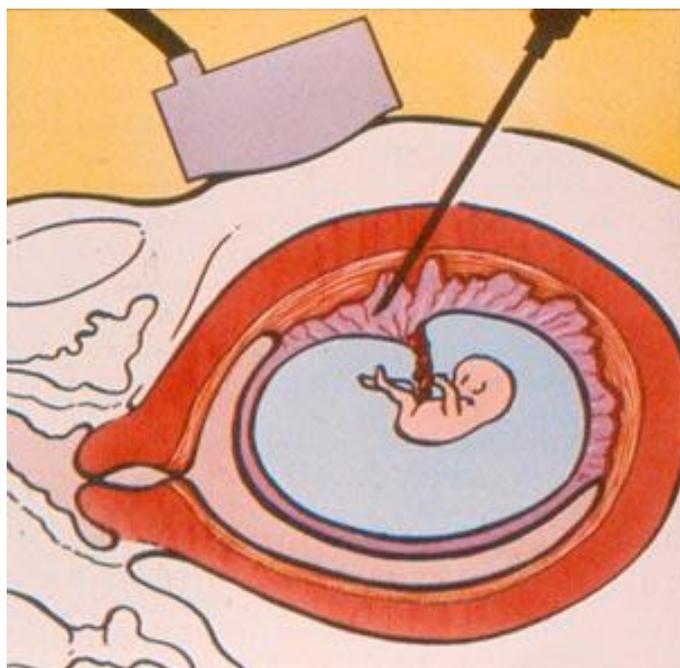
La villocentesi è una tecnica invasiva di diagnosi prenatale che consente di prelevare un campione di villi coriali (10-15 mg) inserendo, sotto guida ecografica, un ago nella placenta.

I villi coriali rappresentano il tessuto che darà luogo alla placenta.

Le cellule di tale tessuto, poste in un appropriato terreno di coltura, vengono fatte crescere in vitro e poi studiate nel loro assetto cromosomico.

Il periodo ideale per eseguire la villocentesi è tra la 11^a e 12^a settimana.

Il prelievo dei villi coriali ha il vantaggio di poter essere eseguito temporalmente più precoce rispetto dell'amniocentesi, rendendo possibile una diagnosi più precoce di eventuali anomalie cromosomiche o genetiche.



Quando viene proposta ?

- 1) Per la determinazione del cariotipo fetale, per evidenziare la presenza di eventuali anomalie cromosomiche
- 2) Per la diagnosi di eventuali malattie genetiche ereditarie
- 3) Per lo studio di enzimi e delle caratteristiche di alcuni metaboliti per la diagnosi di alcune importanti malattie del ricambio

Dal punto di vista psicologico, l'esclusione della presenza di anomalie cromosomiche nel corredo genetico fetale libera la donna da stati d'ansia, consentendole di vivere la gravidanza con serenità.

Quali sono gli esami preliminari da eseguire prima della villocentesi?

Gli esami richiesti il Gruppo Sanguigno con il Fattore Rh, Il Test di Coombs Diretto ed Indiretto, il controllo dell' Epatite A,B,C e dell'HIV. della gestante.

In che cosa consiste l'esecuzione della villocentesi?

Consiste nell'inserimento di un ago attraverso la parete addominale materno sotto controllo ecografico e prelevare una opportuna quantità di villi coriali. Il prelievo non è doloroso, la gestante avvertirà solo una puntura e non il fastidio della biopsia.

Prima della procedura invasiva si esegue di norma un esame ecografico per valutare la vitalità dell'embrione, la biometria (CRL) e la localizzazione della placenta allo scopo di scegliere il punto più idoneo per l'inserzione dell'ago.

La parete addominale ombelico-pubica, viene disinfettato accuratamente e protetto con dei telini sterili. Una volta localizzato il punto esatto dove intende prelevare il materiale, il Medico procederà, per via transaddominale e sotto guida ecografica, all'introduzione di un sottile ago-cannula di 1.3 mm Ø, ed attraverso questo, si inserisce un ago più sottile di 0.9 mm Ø, che procede fino allo spessore della placenta e con una siringa si aspirano frammenti di villi.

Il materiale campionato verrà controllato al microscopio per documentare la quantità e qualità del prelievo è idoneo per l'esame; quindi o si toglieranno gli strumenti o si effettuerà un nuovo prelievo mantenendo lo stesso ago. L'operazione dura complessivamente pochi minuti Il materiale prelevato e raccolto in una provetta è inviato al Laboratorio di Citogenetica.

Dopo la villocentesi il medico controllerà nuovamente il feto tramite ecografia.

Alle mamme con gruppo sanguigno Rh negative e con Test Coombs negativo previo consenso informato, sarà eseguita la profilassi mediante iniezione intramuscolare di immuno globuline anti-D.

Eventuali complicazioni a seguito della villocentesi

Il rischio di aborto connesso alla villocentesi si aggira intorno all'1%. Scarse perdite ematiche vaginali sono da considerarsi normali, se invece sono abbondanti si consiglia una visita al pronto soccorso ostetrico.

Che cosa fare prima e dopo la villocentesi?

Non vi sono particolari precauzioni da seguire prima della villocentesi, non occorre essere a digiuno; dopo l'esame non sono necessari farmaci se non quando consigliati dal Medico

Al termine dell'esame è prudente una breve sosta nella sala d'attesa adiacente all'ambulatorio, per rilassarsi; nei 3 gg successivi si raccomanda riposo e, se qualcosa non vi convince, è utile consultare il Medico e/o l'Equipe.

In quanto tempo sarà pronto il referto?

Una risposta parziale è disponibile già dopo 7 gg, mentre la refertazione è prevista in genere entro 17 giorni lavorativi. Insieme alla risposta dell'ecografia sarà fornito un numero telefonico (049 821 3521) da chiamare per chiedere se il risultato è disponibile. In caso affermativo la mamma potrà ritirarlo esibendo il proprio documento; il papà o altra persona potrà ritirare il referto con la delega materna, la fotocopia del documento materno e il proprio documento.

Cosa accade se i risultati mostrano che il bambino ha un difetto cromosomico?

Nel caso in cui i risultati mostrano che il bambino ha un difetto cromosomico, sarà cura del Ginecologo che segue la gestante, suggerire una consulenza con un medico specialista in genetica che chiarirà il significato del risultato e cosa questo può comportare al bambino, se esista o meno una cura o un trattamento disponibile.

Può essere eseguita la villocentesi in un caso di gravidanza gemellare?

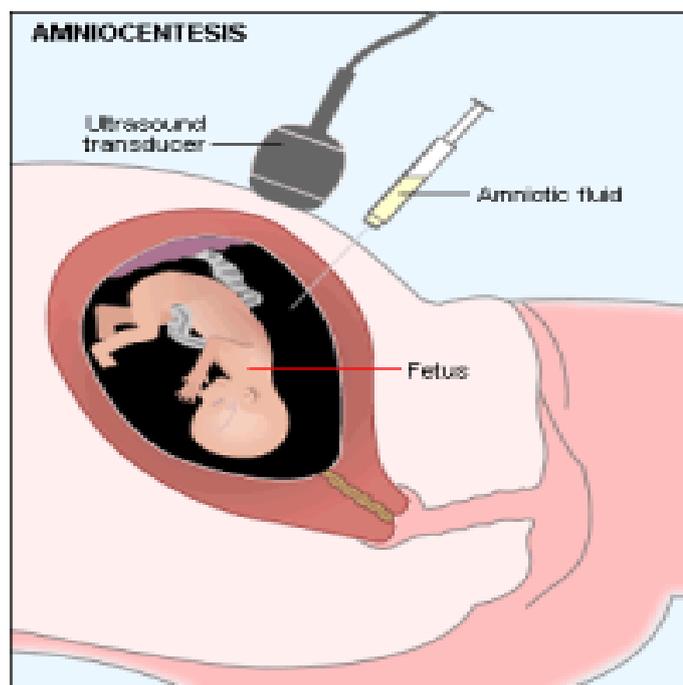
In questo caso si esegue un doppio prelievo dalle due distinte placente.

B)-Amniocentesi

L'amniocentesi è un'indagine diagnostica invasiva che consiste nel prelievo di 20 cc di liquido amniotico, per via trans-addominale, mediante ago sottile (0.8 mm Ø) e sterile sotto guida ecografica. L'amniocentesi viene normalmente eseguita dalla 14^a - 18^a settimana. Per casi particolari si può eseguire più tardi (esempio infezione da citomegalovirus, toxoplasmosi, per valutare la maturità polmonare fetale ecc).

Il liquido amniotico contiene cellule fetali che forniscono molte informazioni, perché in esso sono contenute cellule che originano dalla pelle, dai polmoni, dalla vescica del feto e da altri tessuti ancora.

Dall'analisi di questo materiale si possono individuare anomalie dei cromosomi (per esempio la sindrome di Down, ecc), anomalie legate al sesso e alcune malattie metaboliche.



Quando viene proposta?

- genitore è portatore di riarrangiamento cromosomico strutturale o di aneuploidia dei cromosomi sessuali
- precedente nato con anomalia cromosomica, difetto del Tubo Neurale o altra anomalia congenita
- Coppie portatrici di malattie ereditarie (emofilia, distrofia muscolare, fibrosi cistica, talassemia, ecc.)
- malformazione fetale identificata ecograficamente
- test di screening (translucenza nucale o bi- test) positivo
- diagnosi di malattie infettive fetali (solo Amniocentesi, ricerca del DNA/RNA ed esame colturale)
- studio del DNA fetale in caso di malattie ereditarie già note
- determinazione di metaboliti nel liquido amniotico

Che cosa non può dire l'Amniocentesi?

L'esame dei cromosomi non può identificare tutti i difetti genetici. Ad esempio alcune malformazioni che non sono riconoscibili con questo esame, potrebbero essere diagnosticate tra la 19^a e la 22^a settimana di gravidanza con un esame ecografico (ecografia morfologica). È comunque importante chiarire che tante anomalie anatomiche o funzionali possono essere riconosciute solo dopo la nascita.

Quali sono gli esami preliminari da eseguire prima dell'Amniocentesi?

Gli esami richiesti il Gruppo Sanguigno con il Fattore Rh, Il Test di Coombs Diretto ed Indiretto, il controllo dell' Epatite A,B,C e dell'HIV. della gestante.

In che cosa consiste l'esecuzione dell'Amniocentesi?

L'esame è eseguito in Ambulatorio.

Prima dell'amniocentesi si ha un colloquio informativo con il Medico e/o l'Equipe, per valutare la necessità di eseguire esami particolari e per raccogliere il consenso informato sulle procedure.

Il prelievo di liquido amniotico (amniocentesi) avviene dopo aver controllato con l'ecografia la condizione fetale e la qualità di liquido amniotico.

Una volta identificato il punto d'ingresso, si prepara il campo sterile disinfettando accuratamente la cute quindi, sempre sotto guida ecografica, viene inserito l'ago attraverso la parete addominale; la quantità prelevata (20 ml) si riformerà in poche ore con l'urina del bambino stesso.

L'inserimento dell'ago generalmente è indolore anche se, in alcuni casi, può dare una sensazione di fastidio; l'esame nel complesso dura pochi minuti.

Dopo l'amniocentesi il medico controllerà nuovamente il feto tramite ecografia. Alle mamme con gruppo sanguigno Rh negative e con Test di Coombs negativo previo consenso informato, sarà eseguita la profilassi mediante iniezione di immuno globuline anti-D.

Che cosa fare prima e dopo l'Amniocentesi?

Non vi sono particolari precauzioni da seguire prima della amniocentesi, non occorre essere a digiuno; dopo l'esame non sono necessari farmaci se non quando consigliati dal Medico

Al termine dell'esame è prudente una breve sosta nella sala d'attesa adiacente all'ambulatorio, per rilassarsi; nei 3 gg successivi si raccomanda riposo e, se qualcosa non vi convince, è utile consultare il Medico e/o l'Equipe.

Nei 3 giorni successivi l'esame è consigliata l'astensione dal lavoro; potrete condurre una vita normale evitando però i rapporti sessuali e gli sforzi fisici (lavori domestici, palestra).

Alle mamme con altri figli piccoli consigliamo di non prenderli in braccio ma è senz'altro possibile tenerli vicini sul divano



Eventuali complicazioni a seguito dell'Amniocentesi

La maggior parte delle gestanti tollera bene la procedura e non ha alcuna complicazione. Tuttavia l'amniocentesi, essendo una procedura invasiva, può comportare i seguenti rischi:

- aumento rischio di aborto causato dal prelievo è di circa 1 caso ogni 200/400 prelievi. Questo rischio è determinato sostanzialmente da rottura delle membrane e/o infezioni. Non vi sono rischi stimabili di danni determinati dall'ago sul corpo del feto.
- nel 2% dei casi in seguito al prelievo, nelle ore successive all'esame possono talora manifestarsi una perdita di liquido, crampi all'utero, perdite di sangue o febbre. In questo caso la gestante dovrà presentarsi immediatamente in ospedale per un controllo.

In quanto tempo sarà pronto il referto?

La refertazione è prevista in genere entro 17 giorni lavorativi. Insieme alla risposta dell'ecografia sarà fornito un numero telefonico (049 821 3521) da chiamare per chiedere se il risultato è disponibile.

In caso affermativo la mamma potrà ritirarlo esibendo il proprio documento; il papà o altra persona potrà ritirare il referto con la delega materna, la fotocopia del documento materno e il proprio documento.

Per alcuni casi selezionati, può essere richiesta un'analisi rapida che fornisce un risultato parziale dopo 3 – 4 giorni (FISH O QF PCR) sulle alterazioni più frequenti dei cromosomi, compatibili con la sopravvivenza del feto in utero (Sindrome di Down, Trisomia 18, Trisomia 13, Cromosoma sesso).

Che cosa accade se i risultati mostrano che il bambino ha un difetto cromosomico?

Nel caso in cui i risultati mostrano che il feto risulti affetto da un difetto cromosomico, sarà cura del Ginecologo che segue la gestante, suggerire una consulenza con un medico specialista in genetica che chiarirà il significato del risultato e cosa questo può comportare al bambino, se esista.

Talvolta è necessario ripetere il prelievo: in meno dell'1% dei casi, non si riesce a prelevare una quantità di liquido sufficiente per effettuare l'esame oppure il liquido prelevato adeguatamente non presenta una cellularità adeguata ai fini dell'esame.

Può essere eseguita l'Amniocentesi in un caso di gravidanza gemellare?

In caso di gravidanza biamniotica, si esegue un doppio prelievo dalle due distinte cavità amniotiche



Dove Siamo ?

La Clinica Ginecologica e Ostetrica è situata in via Nicolò Giustiniani n 2 (all'interno dell'area ospedaliera).

L'Ambulatorio di Medicina Fetale si trova al piano rialzato presso l'ambulatorio 17.

Come Prenotare ?

Per prenotare il colloquio informativo con il medico durante il quale saranno prenotate amnio e villocentesi occorre chiamare il CUP: 840000664

Orari: Le mamme sono convocate alle ore 8 e invitate a munirsi di numero in base al quale saranno chiamate.

Impegnative

Al colloquio le mamme dovranno presentare un' impegnativa del medico di base per " visita ginecologica genetica".

