diagnosi prenatale

domande e risposte per i genitori

REGIONE DEL VENETO
ULSS2 MARCA TREVIGIANA

OSPEDALE CA' FONCELLO TREVISO

DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE

diagnosi prenatale

domande e risposte per i genitori

G. Bracalente

Pubblicazione di
Dott.ssa G. Bracalente

L'Autore ringrazia tutti i professionisti che hanno contribuito con i loro preziosi suggerimenti alla realizzazione del presente lavoro

OSPEDALE CA' FONCELLO TREVISO
DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE
UOC GINECOLOGIA OSTETRICIA
UOS DIAGNOSI PRENATALE ECOGRAFIA OSTETRICA

REGIONE DEL VENETO
ULSS2 MARCA TREVIGIANA

Progetto grafico a cura di
Ufficio Relazioni con il Pubblico

© Azienda ULSS 2 Marca trevigiana

Con grande soddisfazione presento questo lavoro realizzato dalla dott.ssa Gabriella Bracalente, responsabile della Unità Operativa di Diagnosi Prenatale del nostro reparto.

Un testo di divulgazione è di difficile scrittura: solo chi conosce bene gli argomenti riesce a spiegarli in modo facilmente comprensibile, senza alterare la veridicità dei contenuti. La lunga esperienza della dott.ssa nel settore, il suo costante aggiornamento e, soprattutto, il continuo confronto con genitori preoccupati per la possibile diagnosi di una patologia, confluiscono con successo in questo vademecum, nel quale i vari accertamenti di Diagnosi Prenatale eseguibili in gravidanza sono riportati in maniera approfondita.

È un campo, quello della Diagnosi Prenatale, dove si vorrebbe trovare la risposta ai tanti interrogativi che si concretizzano nella domanda: "Quali esami riusciranno a dirmi che mio figlio sarà sano?". È chiaro che non è possibile dare una risposta certa, tuttavia ritengo che questo sussidio possa aiutare ad informare i genitori e guidarli nelle proprie scelte personali.
Il gruppo della Diagnosi Prenatale, partito in sordina parecchi anni fa, fortemente voluto e sostenuto dalla dott.ssa Bracalente, è sempre più cresciuto, arricchendosi non solo del contributo di altri ginecologi ma anche di figure diverse (ostetriche, neonatologi, genetisti, chirurghi pediatri, ecc.) così da diventare un'eccellenza in tutta l'ULSS2 Marca Trevigiana.

Colgo quindi l'occasione per ringraziare la dott.ssa Bracalente e tutti gli altri miei collaboratori che con il loro impegno ed il loro lavoro hanno dato a questa branca dell'Ostetricia lo spessore di alto livello che la caratterizza ed auguro a tutti i lettori di trovare tra queste pagine le risposte e le rassicurazioni che cercano.

dott. **Enrico Busato**

Direttore UOC Ginecologia Ostetricia Ospedale di Treviso
Direttore Dipartimento Materno Infantile Funzionale
ULSS 2 Marca trevigiana

La Diagnosi Prenatale è una branca dell'Ostetricia volta al riconoscimento e al monitoraggio di alcune importanti patologie del feto avvalendosi di indagini strumentali, di laboratorio nonché di professionalità multidisciplinari.
Le seguenti note sono rivolte alle persone e alle coppie interessate all'approfondimento di tali problematiche.
Le informazioni riportate devono necessariamente andare ad integrarsi con il Colloquio Prenatale con il Ginecologo, l'Ostetrica o il Medico di Medicina Generale durante il quale viene riconosciuta la presenza di condizioni particolari indicanti la necessità di effettuare consulenze e/o accertamenti specifici.
Il rapido sviluppo tecnologico se da un lato ha indubbiamente portato all'ampliamento dell'offerta dei test disponibili, dall'altro ha reso ancora più complesso il percorso informativo da parte dei sanitari e decisionale da parte della donna.

Molti degli elementi riportati possono risultare strumenti utili per orientamenti e scelte personali. Lo scopo è quello di fornire un contributo affinché la decisione di sottoporsi o di non sottoporsi alle varie metodiche di Diagnosi Prenatale sia consapevole delle possibilità, dei limiti e degli eventuali rischi ad esse connessi.

dott.ssa **Gabriella Bracalente**

Responsabile UOS Diagnosi Prenatale Ecografia Ostetrica

indice

1 Considerazioni Generali

2 Malformazioni ed Ecografia ostetrica

3 Malattie Genetiche

Malattie dei cromosomi
Sindromi da microdelezione
Malattie genetiche ereditarie

4 Metodiche di indagine

5 Metodiche non invasive

Test combinato, Tritest
NIPT (DNA fetale)

6 Metodiche invasive

Villocentesi
Amniocentesi

7 Informazioni utili prima di eseguire la villocentesi o l'amniocentesi

1

Considerazioni generali

Le anomalie congenite, o difetti congeniti, derivano da alterazioni della struttura o della funzione di un organo che si verificano al momento del concepimento o durante la vita intrauterina.
Si riscontrano nel 3-5% di tutti i neonati. In circa la metà dei casi si tratta di difetti importanti in grado di condizionare in modo significativo non solo la durata ma anche la qualità di vita.

Non tutti i difetti congeniti possono essere evidenziati in epoca prenatale e non esiste un esame che possa "garantire" la nascita di un figlio sano. Tuttavia in molti casi possono essere diagnosticati attraverso la conoscenza e l'identificazione di alcuni fattori di rischio e/o l'adozione di opportune metodiche di indagine.

Le principali cause di morte o handicap presenti alla nascita sono riconducibili alle seguenti problematiche:

1. **Malformazioni**
2. **Anomalie cromosomiche**
3. **Malattie genetiche ereditarie**
4. **Infezioni**

A queste vanno aggiunti difetti funzionali quali l'autismo, il ritardo mentale, la sordità, in parte riconducibili alle cause precedenti, come pure condizioni legate a patologie della gravidanza *(es. ritardo di crescita e parto pretermine)* nonché altre problematiche non contemplate nel presente lavoro.

1

Malformazioni

Circa il 3% dei neonati presenta una malformazione, termine con cui si intende un difetto della struttura di un organo *(es. difetto di chiusura della colonna vertebrale, difetto cardiaco)*. **Nella maggior parte dei casi si verificano in coppie del tutto prive di fattori di rischio**. Una parte delle malformazioni fetali può essere riconosciuta con l'Ecografia Ostetrica, in particolare l'ecografia di screening eseguita a 19-21 settimane di gestazione (cosiddetta "***morfologica***").

Esami ecografici più dettagliati (cosiddetti "***di II livello***")vengono eseguiti su precisa indicazione clinica *(precedente feto malformato, assunzione di farmaci, sospetta malformazione fetale, ecc.)*.
(vedi cap. 2)

2

Anomalie cromosomiche

Rappresentano la patologia genetica più frequente e riguardano circa l'1% dei neonati. Queste anomalie, di gravità variabile, **insorgono per lo più in coppie prive di qualsiasi fattore di rischio.** Condizioni di rischio aumentato, tradizionalmente associate alla presenza di una malattia dei cromosomi, sono l'età materna uguale o superiore a 35 anni, l'alterazione di alcuni parametri ecografici fetali e/o biochimici sul sangue materno, ecc..
Una quota delle anomalie dei cromosomi *(es. Sindrome di Down)* può essere sospettata mediante l'esecuzione di alcuni **test di screening** (*test combinato, tritest, ricerca DNA libero su sangue materno, ecc.*) mentre la diagnosi può essere effettuata solo attraverso le metodiche di **Diagnosi Prenatale invasiva** (*villocentesi e amniocentesi*).

Più rare, con una frequenza stimata complessiva di 1 caso su 1000-2000 nati, sono le **sindromi da microdelezione/microduplicazione**. Sono causate da sbilanciamenti genomici molto piccoli, non evidenziabili all'analisi del cariotipo convenzionale ma con esami di approfondimento specifici.
Si tratta di un insieme molto eterogeneo di patologie cromosomiche che non hanno relazione con l'età materna *(es. Sindrome di Di George, Sindrome di Williams).*
(vedi cap. 3)

3

Malattie genetiche ereditarie (monogeniche)

Si riscontrano in circa l'1% dei neonati e sono dovute ad alterazioni di uno o più geni (tratti di DNA che codificano una singola informazione).

Sono caratterizzate da trasmissione ereditaria con elevati rischi di ricorrenza e sono responsabili di numerosissime sindromi cliniche (oltre 10.000).
Possono essere la conseguenza di una mutazione "de novo" (es. acondroplasia) oppure venire trasmesse dai genitori ai figli secondo diverse modalità: in alcuni casi il genitore è affetto da una malattia genetica (es. rene policistico), in altri casi il genitore è portatore sano di un gene alterato senza, in genere, presentare i sintomi della malattia (fibrosi cistica, talassemia, Sindrome dell'X-fragile, ecc.). (vedi cap. 3)

4

Infezioni

Vengono trasmesse dalla madre al feto e possono provocarne la morte in utero ma anche malformazioni, ritardo di crescita, difetti funzionali quali sordità, cecità, ritardo mentale, ecc.. Le più frequenti appartengono al gruppo TORCH *(Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus, Herpes, Parvovirus B19, ecc.).*

In caso di sospetta infezione materna, rilevabile attraverso gli esami di screening infettivologici o di sintomi suggestivi per malattia infettiva, è consigliabile eseguire una consulenza dello specialista in Malattie Infettive che indicherà gli opportuni accertamenti da eseguire sulla madre ed eventualmente sul feto.

Presso l'Unità Operativa Semplice di Diagnosi Prenatale ed Ecografia Ostetrica dell'Unità Operativa Complessa di Ginecologia e Ostetricia dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso vengono affrontate le succitate problematiche e organizzate le tappe dell'iter diagnostico-terapeutico più appropriato.

Quando opportuno, vengono direttamente coinvolti nella gestione clinica gli specialisti di altre discipline via via interessate al caso specifico.
Nel corso degli anni sono stati costruiti rapporti di collaborazione ottimale con genetisti, infettivologi, neonatologi, nefrologi e neurologi pediatri, neuroradiologi, chirurghi e cardiologi pediatri, cardiochirurghi, neuropsichiatri infantili, medici di laboratorio, anatomo patologi, ecc.. L'approccio multidisciplinare alle problematiche della Diagnosi Prenatale è ormai una realtà consolidata e costituisce un irrinunciabile supporto per le coppie che si rivolgono al nostro Centro.

Dopo alcune informazioni di carattere generale, vengono illustrate le principali metodiche di Diagnosi Prenatale riportandone i fondamenti tecnici, le indicazioni, i vantaggi, i limiti e gli eventuali rischi ad esse connessi.

Amniocentesi

2

Malformazioni ed ecografia ostetrica

Cosa sono le malformazioni congenite?

Le malformazioni consistono in alterazioni della struttura di un organo. Possono riguardare diversi organi e apparati quali l'apparato cardiovascolare, gastroenterico, urinario, scheletrico, il sistema nervoso, ecc.. Fanno parte dei difetti congeniti, ossia che si verificano al momento del concepimento o durante la vita intrauterina.
Congenito non sempre significa evidente alla nascita in quanto alcuni difetti possono venire rilevati negli anni successivi.

Quali sono le cause principali dei difetti congeniti?

Non necessariamente le cause sono di natura genetica. In realtà solo una parte dei difetti congeniti (circa il 25%) sono determinati da fattori genetici, l'esposizione della madre e del feto ad agenti infettivi, fisici, chimici o a patologie materne è responsabile di un altro 10% mentre il restante 65% non è riconducibile ad una causa nota, probabilmente correlata a complesse interazioni tra geni e ambiente.

Come vengono diagnosticate le malformazioni?

In epoca prenatale, l'ecografia ostetrica è il principale strumento per il riconoscimento delle malformazioni fetali.

Che cos'è l'ecografia ostetrica?

L'ecografia è una metodica di diagnosi non invasiva che utilizza gli ultrasuoni emessi da particolari sonde per la generazione di immagini. Sin dalla sua introduzione nella pratica clinica l'ecografia ostetrica è diventata lo strumento principale della Diagnosi Prenatale per lo studio delle malformazioni fetali e il monitoraggio della gravidanza.

Quali esami ecografici possono essere effettuati in gravidanza?

In base all'epoca di gestazione si distinguono esami ecografici del I, II e III trimestre mentre in base al cosiddetto livello di cura si distinguono l'ecografia di I e di II livello.

A seconda della tipologia di esame ecografico cambiano indicazioni, finalità e modalità di esecuzione.

Cosa si intende per ecografia di screening (I livello)?

È l'esame rivolto ad una popolazione priva di particolari fattori di rischio. Si basa su una valutazione standardizzata secondo Linee Guida nazionali *(Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica)*.

La tipologia e la finalità dell'esame cambiano a seconda dell'epoca gestazionale in cui questo viene effettuato.

Ecografia ostetrica per datazione della gravidanza

Quali sono le ecografie di screening (I livello)?

Principali finalità:

- valutazione della sede e del numero di camere ovulari
- visualizzazione dell'attività cardiaca e del numero di feti
- definizione dell'età gestazionale (datazione della gravidanza)
- definizione del tipo di placentazione in caso di gravidanza gemellare

Ecografia ostetrica per studio della translucenza nucale con esecuzione test combinato (tra 11+0 e 13+6 settimane)

Principali finalità:

- datazione della gravidanza
- misurazione della traslucenza nucale
- consulenza pre e post test combinato
- studio morfologico precoce (opzionale)

Ecografia di screening del II trimestre

Principali finalità:

- valutazione delle dimensioni del feto (biometria)
- valutazione dell'anatomia fetale (vengono studiate alcune strutture di base)
- valutazione sede placentare e quantità di liquido amniotico

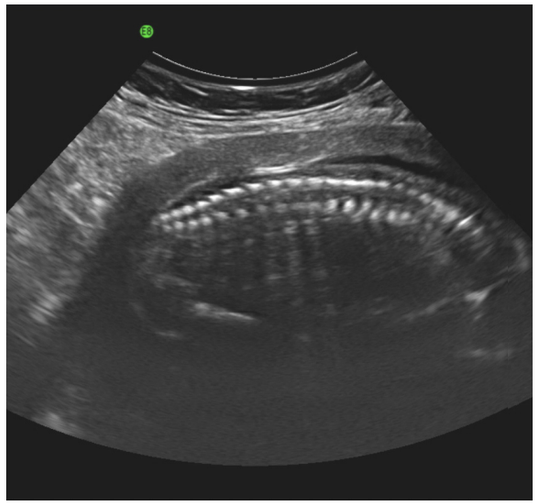
Ecografia di screening del III trimestre *

Principali finalità:

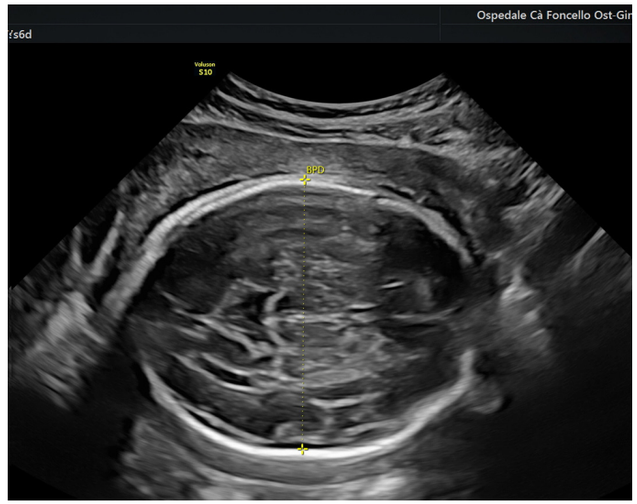
* I nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (12.1.2017), a differenza dei precedenti, prevedono l'ecografia del III trimestre solo se presenti fattori di rischio materni e/o fetali o in caso di sospetto clinico

- localizzazione della placenta e della quantità di liquido amniotico
- valutazione della crescita fetale (biometria)
- rivalutazione di alcune strutture fetali
- valutazione sede placentare e quantità di liquido amniotico
- valutazione presentazione fetale

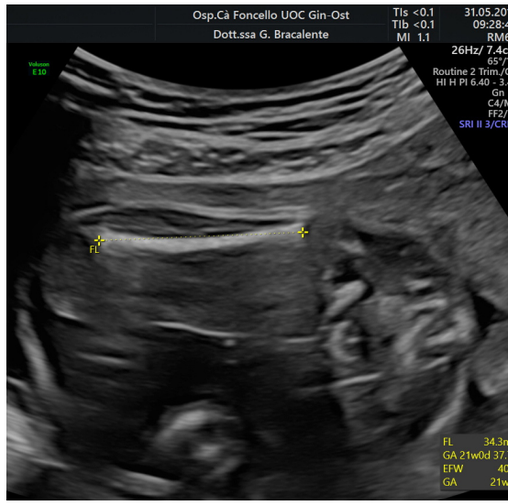
1.
Misurazione CRL (lunghezza cranio caudale)
feto 12 settimane



2.
Colonna vertebrale
feto 20 settimane



3.
Misurazione DBP (diametro biparietale)
feto 27 settimane



4.
Misurazione femore
feto 21 settimane

Qual è la capacità dell'ecografia di screening del II trimestre di riconoscere le malformazioni fetali?

Come suggerito dalla Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica, l'esame ecografico di screening eseguito a 19-21 settimane, in una popolazione priva di rischi specifici per malformazioni, consente di identificare **dal 20 al 50% delle malformazioni più rilevanti**.

La possibilità di individuare una anomalia non dipende necessariamente dalla sua gravità ma, piuttosto, dalle sue dimensioni e dalla più o meno evidente alterazione dell'immagine che ne deriva.

L'accuratezza dell'esame può essere ridotta in condizioni di visualizzazione subottimale del feto quali aumentato spessore della parete addominale materna, sede anteriore della placenta, utero fibromatoso, scarsità di liquido amniotico, gemellarità, ecc..

Una mancata diagnosi può anche essere la conseguenza di un difetto di piccole dimensioni, funzionale o evolutivo per la storia naturale di alcune malformazioni che possono svilupparsi/manifestarsi soltanto in fasi avanzate della gravidanza o dopo la nascita.

Pertanto, per i limiti intrinseci della metodica, è possibile che alcune anomalie, anche gravi, non vengano evidenziate.

È possibile con l'ecografia di screening riconoscere la presenza di una malattia genetica?

Non è un obiettivo dell'ecografia del II trimestre, di I livello, lo screening delle anomalie dei cromosomi mediante la ricerca dei marcatori ecografici di cromosomopatia, in particolare di Sindrome di Down.

È certamente vero che il riscontro di alcune anomalie può far sorgere il sospetto di una malattia genetica come è altrettanto vero che un'ecografia normale non esclude la presenza di una malattia genetica a carico del feto.

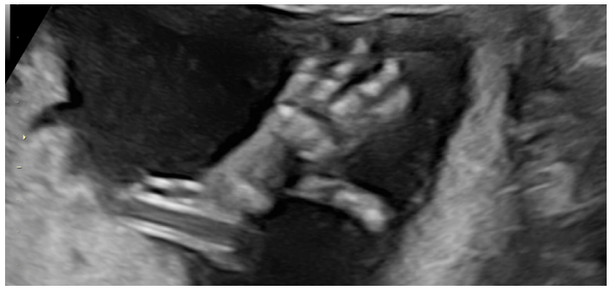
Che cosa si intende per ecografia di II livello?

L'ecografia di II livello, denominata anche ecografia su indicazione, di riferimento, diagnostica, estesa o esperta, viene istituzionalmente eseguita su una popolazione con specifici fattori di rischio, attuali *(es. sospetta malformazione in corso di esame di screening)* o anamnestici *(es. pregresso feto malformato)*. Oltre all'approfondimento diagnostico è previsto anche il counseling della paziente per la successiva gestione della gravidanza. Per tale motivo questa tipologia di esame deve essere effettuata in Centri di riferimento, con apparecchi ecografici sofisticati, da personale esperto in Diagnosi Prenatale che potrà avvalersi anche della consulenza di altri specialisti.

L'ecografia di II livello può essere eseguita a qualsiasi epoca della gravidanza, anche in epoche precoci.

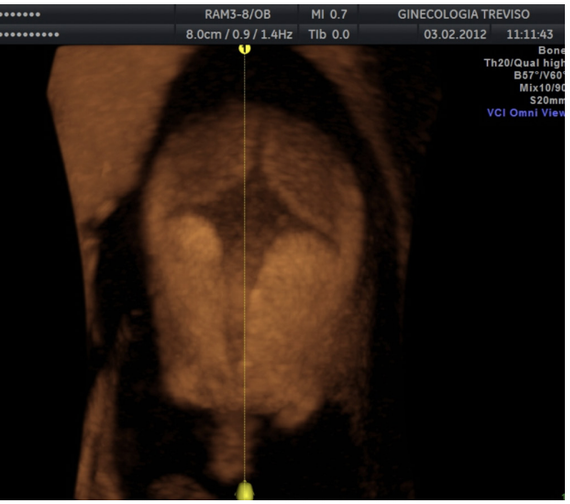
L'accuratezza diagnostica di questo esame è maggiore rispetto a quella dell'esame di screening: essa consente di individuare la grande maggioranza delle malformazioni anche se non la totalità.

Nonostante i progressi della tecnologia, l'aumento delle conoscenze e dell'esperienza degli operatori che operano nel campo della Medicina Fetale, **persistono i limiti insiti nella metodica nel riconoscere difetti di piccole dimensioni, poco accessibili agli ultrasuoni, funzionali o evolutivi.**

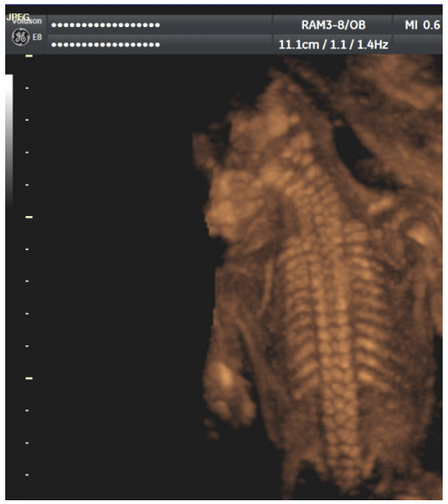


5.
Mano
feto 20 settimane

6.
Profilo
feto 20 settimane



7.
Grande fontanella
feto 20 settimane



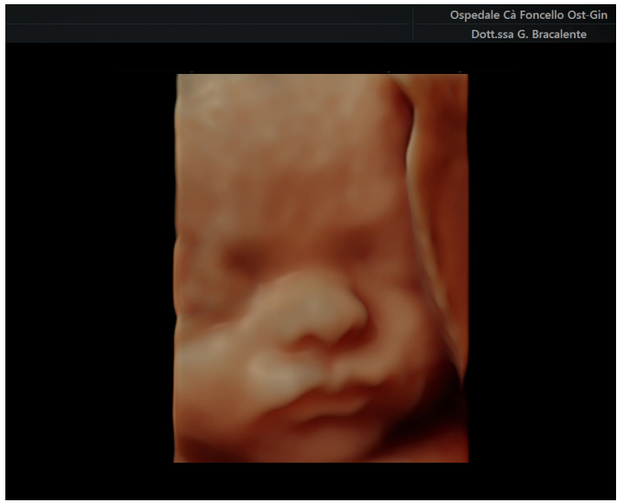
8.
Colonna vertebrale in 3D
feto 20 settimane

Che cos'è l'ecografia tridimensionale (3D)?

Alcuni ecografi, dotati di sonde e software specifici, offrono la possibilità di visualizzare il feto nelle tre dimensioni dello spazio. Questo consente di ottenere immagini di grosso impatto emotivo, più realistiche rispetto all'esame tradizionale.

Inoltre è possibile apprezzare in tempo reale i movimenti del feto attraverso una sequenza di immagini tridimensionali *(ecografia 4D)*.

L'ecografia tridimensionale non fa parte dell'esame di screening, può far parte dell'esame di II livello e risultare utile nello studio di alcune malformazioni fetali *(es. labiopalatoschisi)*.



9.
Viso in 3D
feto 30 settimane

Cosa sono lo studio morfologico precoce e l'ecografia "premorfologica"?

Lo studio morfologico precoce può essere eseguito a circa 12 settimane in concomitanza della misurazione della traslucenza nucale, nell'ambito del test combinato o prima di eseguire il test del DNA libero su sangue materno.

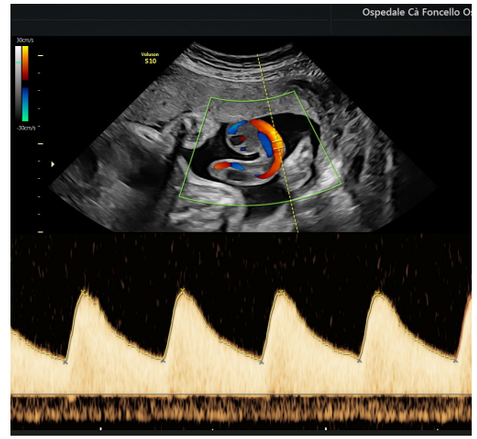
L'ecografia "premorfologica" viene eseguita a circa 16 settimane di gestazione ai fini di una valutazione delle strutture anatomiche del feto più precoce rispetto all'ecografia morfologica. Oltre alle malformazioni, possono venire ricercati i "soft markers" (marcatori ecografici minori), quali il focus intracardiaco, l'ispessimento della plica nucale, l'ipoplasia dell'osso nasale, ecc.: questi non sono vere e proprie malformazioni ma indicatori di rischio la cui presenza/assenza modifica in maniera più o meno consistente la probabilità di cromosomopatia, in particolare di Sindrome di Down.

Queste indagini vengono istituzionalmente eseguite su precisa indicazione clinica.

In ogni caso non possono sostituire l'ecografia morfologica eseguita a 20 settimane in quanto alcune strutture sono ancora di dimensioni troppo ridotte per poter essere adeguatamente studiate oppure non hanno ancora completato il loro sviluppo come, ad esempio, alcune componenti del sistema nervoso centrale.

Che cos'è la Velocimetria Doppler?

Molti apparecchi ecografici sono dotati della possibilità di effettuare la Velocimetria Doppler *(Ecocolor Doppler ostetrico)*, più comunemente nota come "flussimetria" Doppler, per la valutazione di alcune caratteristiche del flusso di sangue nei vari distretti vascolari.
Possono essere studiati sia il compartimento utero-placentare materno *(arterie uterine)* sia quello fetale *(arteria ombelicale, arteria cerebrale media, dotto venoso)*.



10.
Velocimetria Doppler arteria ombelicale

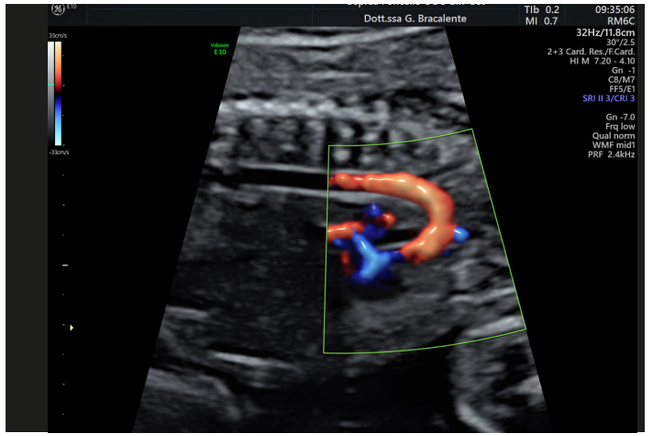
Quali informazioni fornisce?

Le informazioni che si ottengono dallo studio dei flussi vascolari materni e fetali possono essere utilizzate per prevedere l'insorgenza di un ritardo di crescita, indagarne la causa ed assistere adeguatamente una condizione di difetto di crescita già identificata allo scopo di stabilire il migliore momento e la modalità del parto.

Cos'è l'ecocardiografia fetale?

È un esame diretto ad una valutazione approfondita dell'anatomia cardiaca fetale e della sua funzionalità. **Non è una indagine di screening ma di approfondimento,** rivolta a un gruppo selezionato di gestanti che presentino un rischio aumentato di cardiopatia fetale, anamnestico *(es. precedente figlio affetto, diabete insulino dipendente)* o derivante da un sospetto di malformazione cardiaca insorto nel corso di un esame di I livello.
Viene effettuato uno studio delle strutture cardiache più dettagliato rispetto all'esame di screening.

Si ritiene che, in condizioni ideali, l'ecocardiografia fetale **possa identificare l'80-85% delle cardiopatie maggiori** risentendo, comunque, dei limiti soprariportati.



11.
Arco dell'aorta
feto 20 settimane

Che cos'è l'ecografia "office"?

Secondo la Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica, l'ecografia office, o di supporto, è un esame che viene effettuato come ausilio alla visita ostetrica.

È finalizzato alla ricerca di alcuni elementi diagnostici quali la rilevazione del battito cardiaco fetale, la valutazione della quantità di liquido amniotico, della parte presentata del feto che possono essere utilizzati a completamento del controllo clinico.

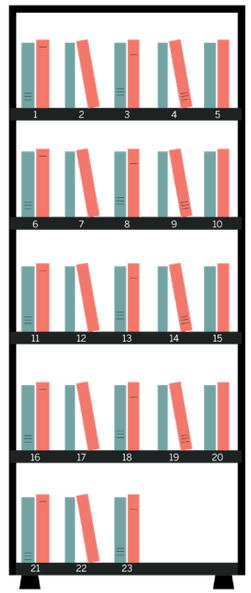
L'ecografia è innocua per il feto?

Gli ultrasuoni sono utilizzati nella pratica ostetrica da circa quaranta anni e non sono stati riportati effetti dannosi sul feto, anche a lungo termine.
Per tale ragione, con le procedure oggi adottate, l'uso diagnostico dell'ecografia è ritenuto esente da rischi.

3

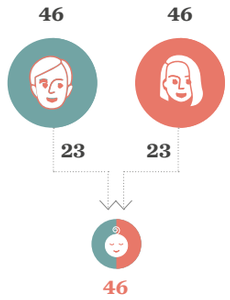
Malattie genetiche

LE MALATTIE DEI CROMOSOMI



I cromosomi sono i "contenitori" delle informazioni genetiche che vengono trasmesse di generazione in generazione. Nella specie umana ogni cellula contiene **46 cromosomi** (corredo cromosomico), compresi i due cromosomi sessuali (**XX** per le femmine, **XY** per i maschi).
I 46 cromosomi sono uguali a due a due (cromosomi omologhi) e vengono raggruppati in 23 coppie, visibili al microscopio ottico (***cariotipo***) più comunemente noto come "mappa dei cromosomi" **(1)**.
Per convenzione, le coppie di cromosomi omologhi vengono numerate dall'1 al 22, mentre la 23 esima coppia determina il sesso.

Semplificando, si può immaginare il cariotipo come una libreria in cui siano disposti 46 libri in 23 coppie in cui ogni libro corrisponde ad un cromosoma.



Ogni individuo eredita un cromosoma di ciascuna coppia dal padre e l'altro dalla madre: in generale, il numero e la morfologia dei cromosomi acquisiti al momento del concepimento rimane costante e stabile per tutto il resto della vita.

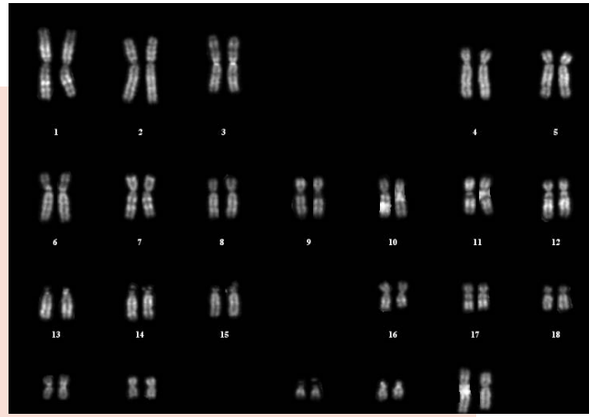
QUALI SONO LE MALATTIE DEI CROMOSOMI?

Le malattie cromosomiche sono dovute ad una alterazione del **numero o della struttura** dei cromosomi: in altri termini, proseguendo con l'esempio della libreria, consistono in una anomalia del numero o della forma dei libri.

Le anomalie di numero possono coinvolgere tutti i cromosomi: le più numerose sono le trisomie caratterizzate dalla presenza di 3 copie di uno stesso cromosoma anziché 2, per cui il numero totale di cromosomi diventa **47** anziché **46**. Le anomalie dei cromosomi più frequenti sono le trisomie 21, 18, 13 e le anomalie dei cromosomi sessuali **(2)**.

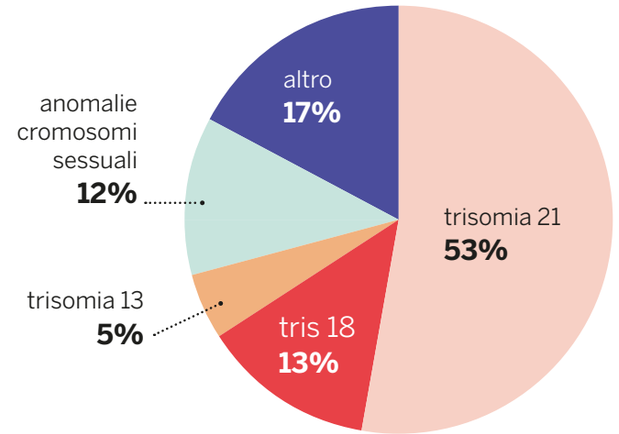
Alcune malattie dei cromosomi, come la trisomia 13 o la trisomia 18, sono in genere letali in quanto associate alla presenza di gravi malformazioni.
Altre si correlano ad un'aspettativa e ad una qualità di vita meno sfavorevoli con handicap fisici e mentali di minore entità. Altre ancora possono essere del tutto asintomatiche oppure causare infertilità.

La frequenza con cui le anomalie dei cromosomi si rilevano alla nascita è inferiore a quella osservata in varie epoche di gravidanza a causa della selezione naturale dovuta all'aborto spontaneo e alla morte endouterina del feto.



(1) Cariotipo normale femminile
Insieme delle caratteristiche dei cromosomi al microscopio ottico

(2) Quota relativa alle trisomie 21, 18, 13 e delle anomalie dei cromosomi sessuali rispetto a tutte le anomalie dei cromosomi rilevate mediante lo studio del cariotipo convenzionale



LA TRISOMIA 21

La trisomia 21, o Sindrome di Down, è la causa genetica più frequente di ritardo mentale.
Nella popolazione generale, colpisce 1 neonato su 7-800.

Da cosa è causata la Sindrome di Down?

Le persone affette da Sindrome di Down hanno un cromosoma 21 in più rispetto al normale.
Nella maggior parte dei casi (96%) sono presenti 47 cromosomi con 3 cromosomi 21 separati (trisomia libera). Nel restante 4% dei casi il cromosoma 21 soprannumerario è traslocato ("*unito*") su un altro cromosoma (trisomia 21 da traslocazione). Nella metà di queste condizioni uno dei due genitori è portatore dello stesso tipo di traslocazione pur non presentando alcun sintomo di malattia in quanto la traslocazione è presente in forma bilanciata.

É una malattia ereditaria?

Nella maggior parte dei casi non si tratta di una malattia ereditaria ma ad insorgenza de novo: un bambino può risultarne affetto anche se non ci sono altri casi in famiglia.

Quali sono i sintomi clinici?

La Sindrome di Down è associata a un ritardo di vario grado dello sviluppo mentale mentre l'aspetto esteriore è caratterizzato dalla presenza di anomalie minori variabilmente presenti.
Inoltre, circa 1/3 dei feti con Sindrome di Down presenta malformazioni maggiori a livello di diversi apparati (cardiaco, gastroenterico, ecc.) più o meno presenti e più o meno rilevabili all'ecografia di screening del II trimestre (vedi pag, 24).

Come viene diagnosticata in gravidanza?

La diagnosi della trisomia 21 è possibile solo analizzando i cromosomi del feto (cariotipo fetale o indagine citogenetica) mediante le tecniche di **Diagnosi Prenatale invasiva** (*villocentesi*, *amniocentesi*, *funicolocentesi*).

In una certa quota di casi e in maniera più o meno efficace, i test di screening prenatali quali il *test combinato*, il *tritest*, la *ricerca del DNA libero su sangue materno (cosiddetto DNA fetale)* o il riscontro di alcune anomalie ecografiche (non sempre presenti o presenti solo tardivamente) possono far **solo sospettare** la presenza della malattia.

Chi è a maggior rischio?

Esistono alcune condizioni tradizionalmente riconosciute come **fattori di rischio aumentato** per avere un figlio affetto da Sindrome di Down rispetto alla popolazione generale *(vedi pag. 39)*.

La comparsa di questa malattia è un evento casuale che può verificarsi in qualsiasi momento della vita riproduttiva. In altri termini, **non esiste un'età al di sotto della quale il rischio sia assente**.

Tuttavia è noto che la frequenza della trisomia 21, come quella delle altre trisomie, aumenta con l'avanzare dell'età della madre *(vedi pag. 40-41)*.

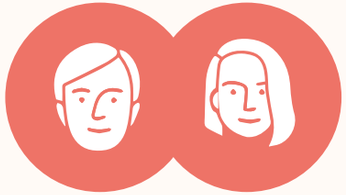
FATTORI DI RISCHIO AUMENTATO

Età della donna maggiore o uguale a 35 anni

Precedente gravidanza con feto affetto

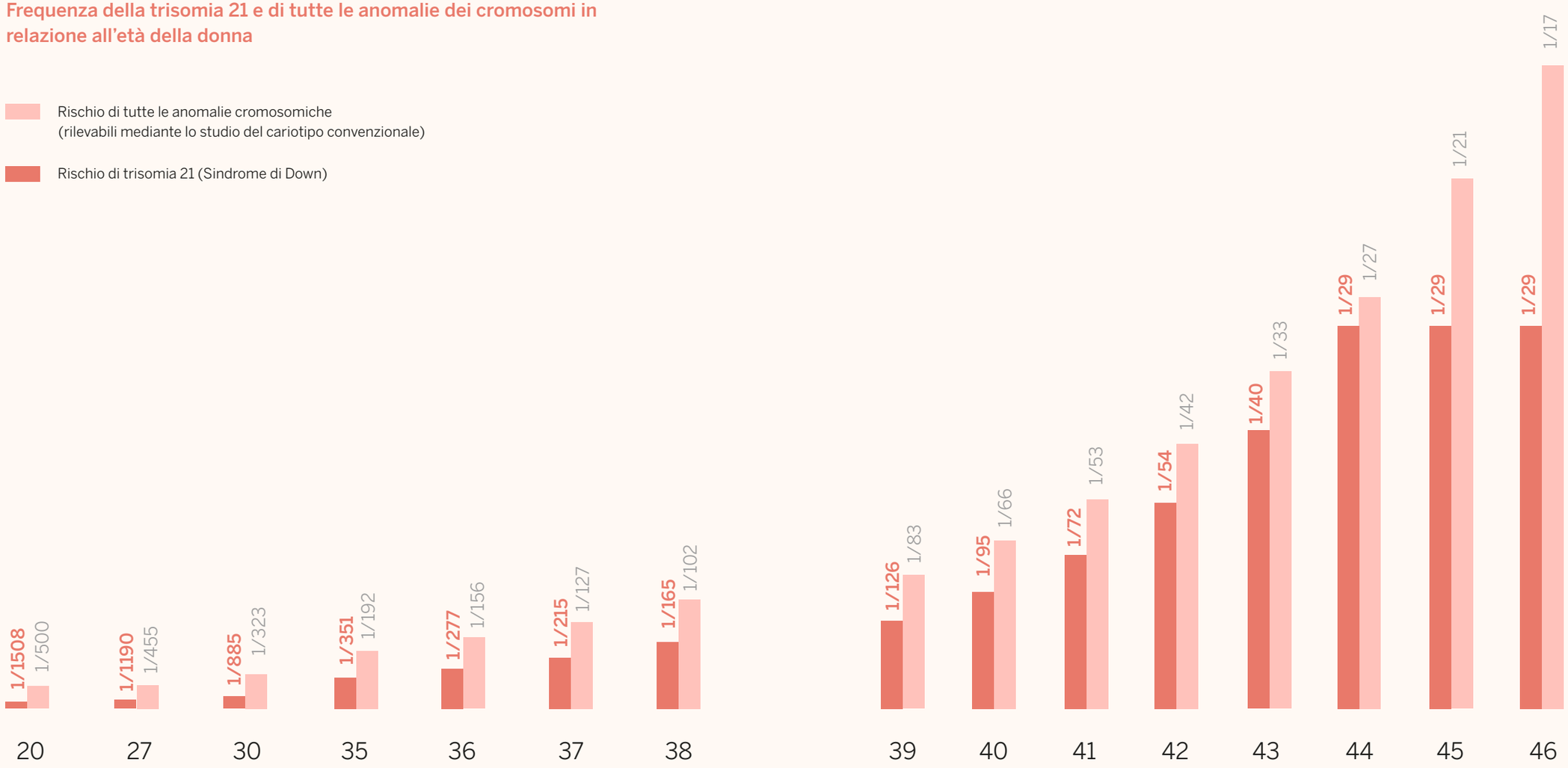
Anomalie riscontrate all'ecografia

Test di screening positivo (test combinato, tritest, DNA fetale)



Genitori portatori di anomalia cromosomica strutturale

Frequenza della trisomia 21 e di tutte le anomalie dei cromosomi in relazione all'età della donna



LA TRISOMIA 18, LA TRISOMIA 13 E LE ANOMALIE DEI CROMOSOMI SESSUALI

Anche la trisomia 18 *(Sindrome di Edwards)* e la trisomia 13 *(Sindrome di Patau)* sono anomalie dei cromosomi dovute alla presenza di un cromosoma soprannumerario (18 o 13).

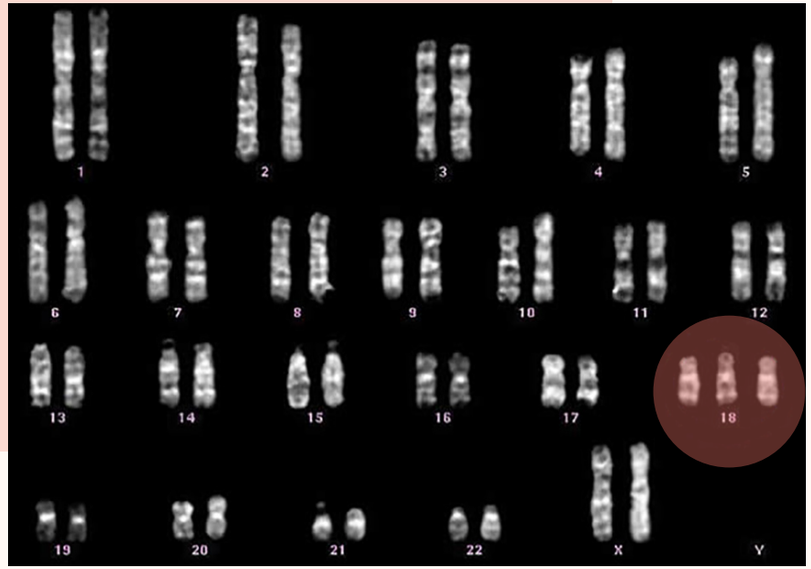
Cosa sono le trisomie 18 e 13?

Sono anomalie piuttosto rare con una incidenza di circa 1 caso su 5.000 per la trisomia 18 e di 1 caso su 10.000 per la trisomia 13. Si tratta di malattie gravate da un elevatissimo grado di letalità *(maggiormente la trisomia 13)* e caratterizzate da grave ritardo mentale e malformazioni multiple a carico di vari organi.

Come per la trisomia 21, anche il rischio di trisomia 18 e 13 aumenta con l'aumentare dell'età materna (vedi pag. precedente).

Cosa sono le anomalie dei cromosomi sessuali?

Globalmente presenti in circa 1 caso su 500 nati, sono caratterizzate da un eccesso o un difetto del numero dei cromosomi sessuali. Le più frequenti sono la Sindrome di Turner (45,XO) (1 caso su 2500 femmine), la Sindrome del triplo X (47,XXX) (1 caso su 1000 femmine), la Sindrome di Klinefelter (47, XXY) (1-2 casi su 1000 maschi), la Sindrome di Jacobs (47,XYY) (1-5 casi su 10000 maschi).
Queste anomalie possono presentarsi con uno spettro variabile di manifestazioni cliniche.



Cariotipo 47, XX, +18 (trisomia 18)

Generalmente non sono caratterizzate da ritardo mentale o da malformazioni (ad eccezione della Sindrome di Turner che può presentare malformazioni a livello cardiaco o di altri apparati): si associano quindi ad una sintomatologia più lieve rispetto alle trisomie o anche del tutto assente.
Alcune di esse, quali la Sindrome di Turner e la Sindrome di Klinefelter, comportano sterilità.

LE SINDROMI DA MICRODELEZIONE/ MICRODUPLICAZIONE

Si tratta di anomalie cromosomiche caratterizzate dalla perdita (**microdelezione**) o duplicazione (**microduplicazione**) di un piccolo tratto di cromosoma.

Tornando all'esempio della libreria sono condizioni in cui mancano alcune pagine di un libro *(microdelezioni)* oppure alcune pagine sono duplicate (*microduplicazioni*). Le sindromi da microdelezione/microduplicazione sono causate da microsbilanciamenti genomici molto piccoli. Sono correlate ad alcune sindromi clinicamente riconoscibili (es. Sindrome di Di George, Williams, Prader-Willi) con variabili conseguenze cliniche.

Singolarmente rare nella popolazione generale, si presentano con una prevalenza variabile da 1 caso su 2.000 a 1 caso su 50.000 mentre la frequenza stimata complessiva è di 1 su 1.000-2.000 nati.
Le varianti sicuramente patologiche sono state riscontrate nello 0,5% circa di feti con cariotipo normale le cui madri si erano sottoposte a villocentesi o amniocentesi per ansietà o età avanzata*.

*Raccomandazioni congiunte SIGU-SIEOG sull'uso degli array in diagnosi prenatale (maggio 2017)

Non sono correlate all'aumento dell'età materna.
Trattandosi della perdita/duplicazione di tratti di cromosomi

molto piccoli non risultano visibili allo studio del cariotipo convenzionale che, proseguendo con l'esempio, esamina il numero e la forma esterna dei libri nella libreria ma non "vede" le pagine all'interno dei libri stessi.

La loro diagnosi, pertanto, è possibile solo mediante l'utilizzo di **specifiche analisi di approfondimento** sui villi coriali o sul liquido amniotico (es. FISH, Prenatal BoB's, cariotipo molecolare con tecnica aCGH). Istituzionalmente la ricerca di queste anomalie non viene eseguita di routine ma su indicazione posta dal Genetista in presenza, ad esempio, di segni ecografici specifici.

Va sottolineato che tali analisi presentano dei limiti e delle problematiche interpretative: pertanto il loro utilizzo deve essere preceduto da una adeguata informazione.

Alcune Aziende propongono test per la ricerca, su sangue materno, di molte malattie genetiche del feto causate da microdelezioni, come **test opzionali in aggiunta allo screening per le trisomie 21, 13 e 18** ed, eventualmente, per le anomalie dei cromosomi sessuali. Tuttavia la letteratura scientifica riporta alcune criticità in particolare riguardo la reale performance di questi test che, al momento in fase di valutazione, **non hanno ancora ricevuto una chiara validazione** dalle principali Società Scientifiche.
Una recente revisione da parte di un gruppo di esperti pubblicata su una prestigiosa rivista scientifica sottolinea il concetto che l'utilità clinica di questi test deve ancora essere dimostrata e, quindi, la loro implementazione è prematura.

American Journal of Obstetrics and Gynecology Gennaio 2019

D'altro canto, la possibilità tecnica di ricercare una ampia varietà di condizioni patologiche, non necessariamente si traduce in un beneficio per la popolazione o per la singola donna in gravidanza.

Se l'obiettivo è quello di minimizzare il rischio genetico, i test basati sulla ricerca di microdelezioni su sangue materno (cosiddetti test estesi) non rappresentano il metodo più efficace: per massimizzare la capacità di diagnosi delle anomalie genetiche fetali, dovrebbe essere offerta la villocentesi o l'amniocentesi con lo studio del cariotipo molecolare (aCGH).

LE MALATTIE GENETICHE EREDITARIE

Le malattie genetiche ereditarie sono dovute ad alterazioni di uno o più geni (tratti di DNA che codificano una singola informazione).

Sono condizioni molto numerose (oltre 10000), eterogenee, singolarmente rare nella popolazione generale, con una frequenza complessiva di circa l'1%. Sono caratterizzate da elevati rischi di ricorrenza nella prole. Tornando all'esempio della libreria e dei libri, si tratta di condizioni in cui una o più parole sono scritte in modo errato.

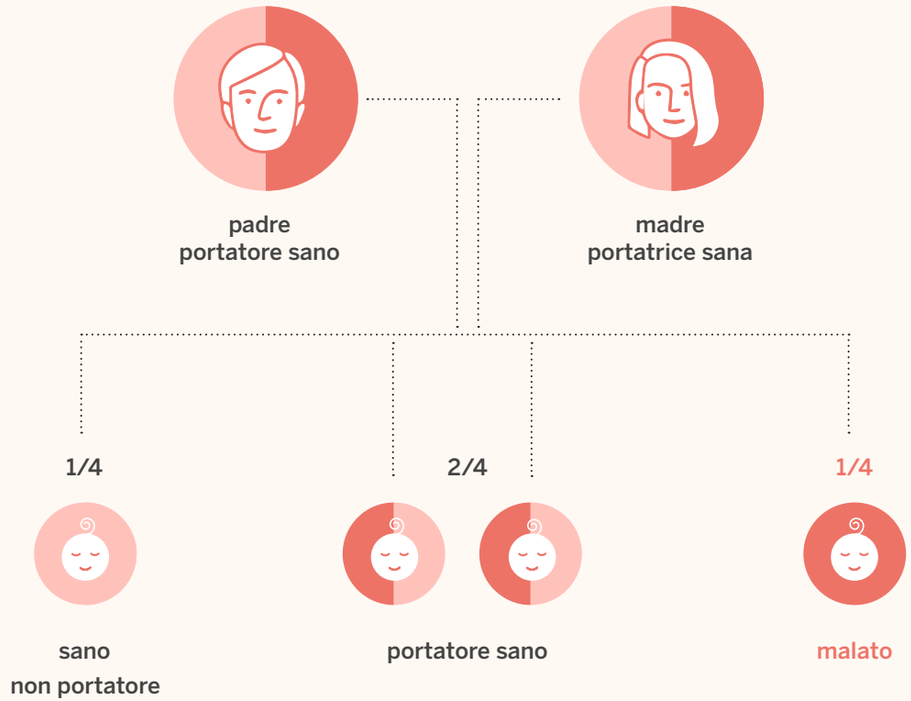
Possono essere conseguenza di una mutazione "de novo" *(es. acondroplasia)* oppure venire trasmesse, secondo diverse modalità: in alcuni casi il genitore è affetto da una malattia genetica *(es. rene policistico),* in altri casi il genitore è *portatore sano* di un gene alterato senza, in genere, presentare i sintomi della malattia *(es. talassemia, fibrosi cistica, distrofia muscolare tipo Duchenne, emofilia A, Sindrome dell'X- fragile)*.

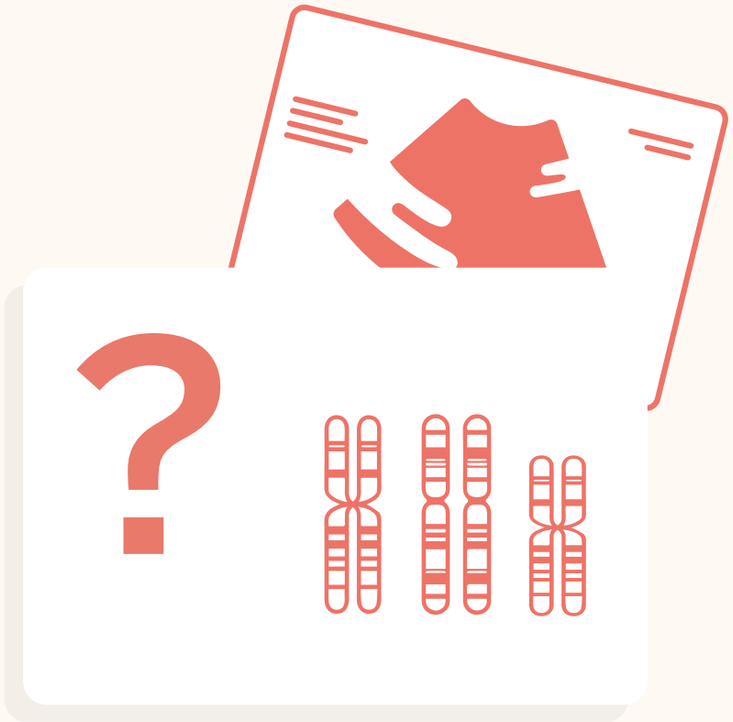
Nell'uomo si conoscono **alcune migliaia di malattie genetiche ereditarie:** non è disponibile un'indagine che consenta di identificarle tutte. Per molte di esse esiste la possibilità di eseguire nel sangue dei genitori la **ricerca del portatore del gene anomalo**.
La Diagnosi Prenatale è possibile per diverse centinaia di **malattie genetiche ereditarie:** viene effettuata in maniera **"mirata"**,

mediante villocentesi o amniocentesi, su indicazione specifica del Genetista.
Viene posta quando vi sia conoscenza dello stato di portatore sano, vi siano in famiglia uno o più individui affetti da una certa malattia genetica che comporti un rischio significativo di patologia per la prole o in caso di sospetto ecografico di una certa malattia genetica ereditaria (es. acondroplasia, fibrosi cistica).

In generale, l'effettuazione di test genetici "aggiuntivi" su villi coriali o liquido amniotico richiede preventivamente l'esecuzione di una **Consulenza Genetica** volta a definire le possibilità, i limiti nonché le problematiche connesse ai test stessi.

Esempio di trasmissione di malattia genetica ereditaria *(trasmissione autosomica recessiva - Fibrosi Cistica)*





QUALI SONO LE OPZIONI POSSIBILI DOPO CHE È STATA POSTA DIAGNOSI PRENATALE DI MALATTIA GENETICA?

Una volta accertata la presenza di una anomalia genetica è consigliata l'esecuzione di una **Consulenza Genetica** volta a chiarire il significato e le implicazioni di quanto riscontrato.

Ad oggi non esiste una terapia che rimuova la causa delle malattie genetiche né esistono terapie farmacologiche o chirurgiche specifiche per curare il ritardo mentale che spesso rappresenta il problema clinico più rilevante.
Sono invece suscettibili di trattamento chirurgico, spesso con ottimi risultati, le malformazioni maggiori eventualmente presenti in associazione, ad esempio, ad una anomalia dei cromosomi.

Una conseguenza importante della Diagnosi Prenatale è la possibilità per la donna di essere messa nelle condizioni di decidere se continuare la gravidanza o chiedere che venga interrotta ai sensi della legge n° 194/1978.

4

Metodiche di indagine

TEST DI SCREENING NON INVASIVI E TEST DIAGNOSTICI INVASIVI

Per quanto concerne le anomalie dei cromosomi, esistono **test di screening** (*test combinato, tritest, ricerca DNA libero su sangue materno, ecc.*) e **test diagnostici invasivi** (*villocentesi, amniocentesi, funicolocentesi*).

I **test di screening** individuano su tutta la popolazione i casi che presentano maggiore probabilità di avere una malattia dei cromosomi, distinguendo gravidanze a basso e ad alto rischio. Rappresentano delle **valutazioni statistiche** e **non forniscono una diagnosi**.
Presentano l'indubbio vantaggio di **essere innocui per la madre e il feto**, ma lo svantaggio che possono risultare falsamente alterati (**falsi positivi**) o falsamente normali (**falsi negativi**), in maniera più o meno significativa a seconda dei vari test.

I **test diagnostici**, invece, comportano il vantaggio di dare una **risposta pressoché certa** sui cromosomi, individuando o escludendo direttamente la malattia. Presentano tuttavia lo svantaggio di essere invasivi con un **rischio aggiuntivo di aborto** stimato dello 0.5-1% (vedi pag.93) mentre **altri rischi** per la madre e il feto, seppure possibili, sono di fatto estremamente rari.

Test invasivi e non invasivi: vantaggi e svantaggi

	Test diagnostici (amniocentesi e villocentesi)	Test di screening (test combinato, tritest, DNA fetale)
vantaggi	diagnosi	nessun rischio per madre e feto
svantaggi	rischio di aborto 0.5-1% altri rischi estremamente rari	falsi positivi falsi negativi

La **corretta informazione** su cui basare le scelte personali dovrà fornire alla coppia la consapevolezza da un lato del rischio di malattia *(ad esempio rischio di Sindrome di Down per quella certa età della madre o in base ad altro test di screening)*, dall'altro dei rischi connessi all'esecuzione delle indagini di Diagnosi Prenatale invasiva *(rischio di aborto dello 0,5-1%, altri rischi estremamente rari)*.
Va considerata, inoltre, la presenza di condizioni di rischio aggiuntivo (es. pregresse perdite ematiche).
Sebbene tali rischi siano espressi in termini numerici, di fatto non sono del tutto comparabili in quanto la percezione dell'entità e del tipo di rischio è molto soggettiva.

Lo screening prenatale per le maggiori anomalie cromosomiche fornisce informazioni sul **rischio individuale**, per ogni gravidanza, di avere un figlio affetto. Tale rischio può essere confrontato con quello calcolato sulla base della sola età per consentire alla donna, se soddisfatta dell'esito, di proseguire più serenamente la gravidanza o di prendere in considerazione l'esecuzione di una procedura invasiva.
Tutto ciò in modo autonomo e consapevole, **dopo aver soppesato il rapporto rischio beneficio della procedura stessa**.

Infine, altro elemento che va a rivestire un ruolo importante per la decisione della coppia (non del medico o di altre figure), è il **confronto con le personali convinzioni** e atteggiamento di fronte ad una eventuale diagnosi di malattia a carico del feto.
Alla luce di queste considerazioni si sottolinea come l'esecuzione di un test di Diagnosi Prenatale, di screening o diagnostico che sia, **non è mai obbligatoria,** né consigliabile o sconsigliabile, bensì frutto di una **scelta personale** effettuata sulla base delle informazioni ricevute.

5

Metodiche non invasive

TEST COMBINATO

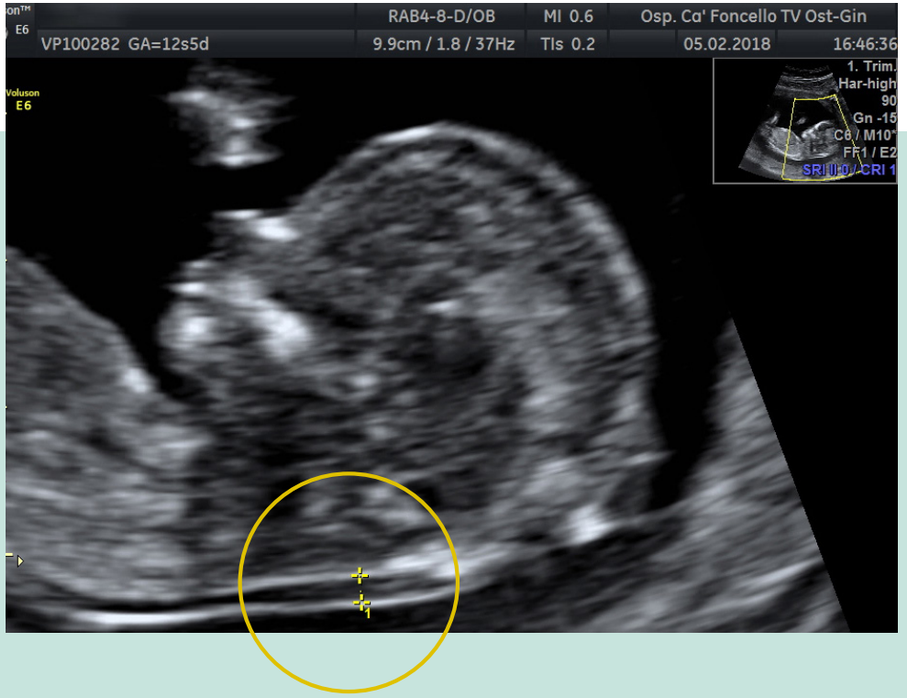
Il test combinato si basa sulla combinazione dell'età della madre con i dati forniti da un esame ecografico e da un prelievo di sangue materno.

Come si effettua il test combinato?

Si esegue **l'ecografia** per rilevare la presenza del battito cardiaco fetale, si effettuano alcune misurazioni per datare la gravidanza e si misura la **traslucenza nucale**, ossia lo spessore dei tessuti molli a livello della nuca del feto.

Alcuni programmi di screening prevedono anche la valutazione ecografica della presenza o meno dell'osso nasale o di altri marcatori ecografici di trisomia 21.

Inoltre viene eseguito un **prelievo di sangue** materno mediante il quale viene rilevata la concentrazione di due proteine prodotte dalla placenta (free ßHCG e PAPP-A).



Traslucenza nucale normale

Quando eseguire il test?

Il test viene eseguito tra l'11ª e la 13ª settimana di gravidanza entro determinate dimensioni del feto che deve presentare una lunghezza cranio-caudale, o CRL, compresa tra 45 e 84 mm.

Quali malattie si possono indagare?

Il test fornisce una **stima del rischio** che il feto sia affetto dalla **trisomia 21** o dalle **trisomie 18** e **13**.
Inoltre, secondo numerosi studi, l'alterazione della componente biochimica, in particolare la riduzione della PAPP-A, è correlata ad un aumentato rischio di complicanze ostetriche, quali preeclampsia, ritardo di accrescimento, ecc.. Tale informazione può risultare utile per programmare un'adeguata assistenza alla gravidanza.

Cosa significa traslucenza nucale aumentata?

Una traslucenza nucale al di sopra dei valori di riferimento (variabili al variare della lunghezza del feto) è un reperto relativamente frequente, rilevabile nel 5% di tutti i feti. **Di per sé non è una malformazione, né è sempre indicativa di handicap correlandosi, nella maggior parte dei casi, ad un esito neonatale favorevole.** Piuttosto rappresenta un indice di rischio aumentato per una serie di patologie: oltre alla trisomia 21, altre anomalie dei cromosomi, malformazioni, sindromi genetiche, ecc.. Per tale motivo, il riscontro di una traslucenza aumentata deve dar seguito all'attivazione di percorsi diagnostici specifici in Centri con comprovata esperienza.

Chi può eseguire l'esame?

Il test combinato è indicato **per tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dalla loro età**, che, dopo aver ricevuto l'informazione adeguata, lo richiedono (Linee Guida SIEOG 2015). Fornisce una stima del rischio di trisomia 21 **molto più accurata del solo dato dell'età materna**.

Quando è disponibile il risultato?

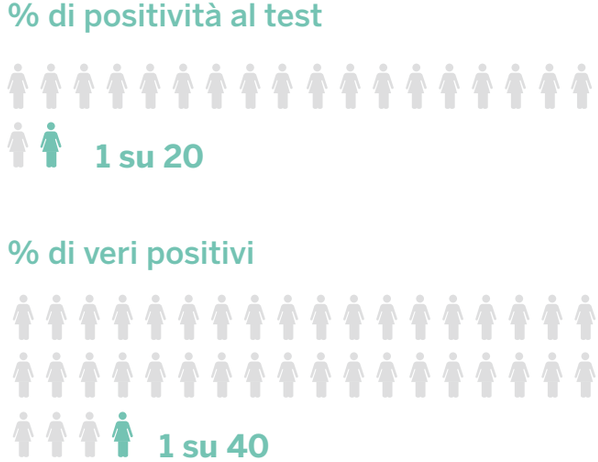
Se la donna vorrà appurare se il feto ha veramente la malattia dei cromosomi, dovrà sottoporsi alla villocentesi o, più tardivamente, all'amniocentesi.

Cosa significa test combinato positivo?

Il 5% circa delle donne (**1 donna su 20**) che effettuano il test combinato riceve un risultato positivo di alto rischio. La quota di donne che, ricevuto un risultato positivo, risulterà effettivamente portatrice di un feto affetto è di circa 1 su 40. Pertanto la maggior parte delle donne con risultato positivo risulteranno **falsamente "allarmate"** dal test.

In caso di risultato positivo, in accordo a quanto stabilito dal Decreto Ministeriale 12.01.2017, il valore che consente l'accesso alla Diagnosi Prenatale invasiva in regime di esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria, è **pari o superiore a 1 su 300**.

Se il test combinato risulta **negativo**, significa che la donna risulta a basso rischio di avere un figlio affetto dalle anomalie



cromosomiche oggetto del test (trisomie 21, 13 e 18), per quanto non le si possa escludere completamente (vedi pag. successiva "*Quanto è attendibile il test combinato?*").

Cosa significa test combinato negativo?

Alcune Scuole hanno identificato una **fascia di rischio intermedio** compresa tra l'alto e il basso rischio (generalmente da **1/100** a **1/1.000**) in cui si concentrano maggiormente i casi di falsi negativi (*falsi normali*). In tali situazioni vengono talvolta **proposti ulteriori accertamenti** (ecografici o di laboratorio) allo scopo di **migliorare** la **sensibilità del test**. Non esiste, al momento attuale, uniformità di vedute su quale sia la migliore strategia da adottare in questi casi.

Cosa significa rischio intermedio?

Il test combinato è un test di screening e, come tale, gravato da un tasso di falsi positivi e falsi negativi.
I dati della letteratura internazionale indicano come il test combinato identifichi il **90%** circa dei feti affetti da trisomia 21 con un tasso di **falsi positivi del 5%**.
La misurazione della sola traslucenza nucale ne individua il 70-80%. Per alcuni autorevoli Autori, l'aggiunta dello studio dell'osso nasale aumenta la sensibilità del test (capacità di selezionare i casi affetti) al 90-94%.

Va sottolineato, inoltre, che la Sindrome di Down e le trisomie

Quanto è attendibile il test combinato?

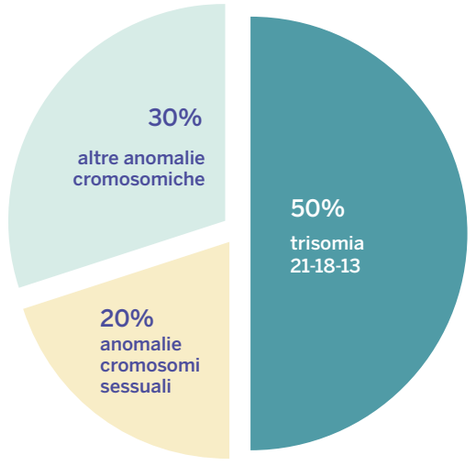
13 e 18 **rappresentano solo una quota** di tutte le anomalie cromosomiche rilevabili attraverso l'esecuzione di un cariotipo fetale convenzionale mediante villocentesi o amniocentesi.

Tale quota varia in relazione all'età della donna ed è pari a circa il **50% nelle donne di età inferiore a 35 anni e a circa il 70% nelle donne di età superiore a 35 anni.**

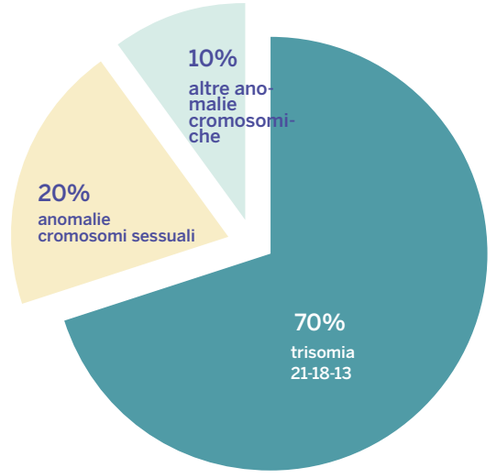
Per quanto concerne l'attendibilità del risultato è molto importante che il test venga eseguito da operatori esperti di Diagnosi Prenatale, accreditati, che seguano protocolli riconosciuti a livello internazionale, si sottopongano a rigorosi controlli di qualità e che sappiano fornire una corretta informazione sul valore da attribuire ai risultati degli esami effettuati.

Quota relativa alle trisomie 21, 18, 13 e delle anomalie dei cromosomi sessuali rispetto a tutte le anomalie dei cromosomi rilevate mediante lo studio del cariotipo convenzionale

donna di età inferiore a 35 anni



donna di età superiore a 35 anni



TRITEST

Il tritest (triplo test) consiste in un **prelievo di sangue materno** per dosare alcune sostanze prodotte dal feto o dalla placenta. I feti affetti da un'anomalia cromosomica presentano delle variazioni nella produzione di queste sostanze rispetto a quelli con cromosomi normali.

Quando eseguire il tritest?

Il test si esegue preferibilmente alla 16ª-18ª settimana di gravidanza. È necessario avere effettuato prima un'ecografia per la conferma dell'epoca di gestazione.

Quali malattie è possibile indagare?

Il dosaggio di alcune sostanze *(HCG, estriolo ed alfafetoproteina-AFP)*, unito all'età della madre, fornisce una **stima del rischio** che il feto sia affetto dalla Sindrome di Down per decidere, eventualmente, di effettuare un'amniocentesi allo scopo di verificare o escludere la presenza di questa malattia.
Oltre al rischio per la Sindrome di Down viene stimato il rischio per la trisomia 18.
Inoltre viene fornita una **stima del rischio per alcune malformazioni** quali i difetti del tubo neurale *(spina bifida ecc.)* che possono essere collegate ad un aumento dell'AFP *(vedi pag. 85)*.

Si sottolinea come la diffusione dell'ecografia in gravidanza per lo screening delle malformazioni abbia notevolmente ridotto l'utilità clinica di questo marcatore biochimico, data la dimostrata maggiore efficacia dell'esame ecografico.

Chi può eseguire il tritest?

Il tritest appare attualmente superato grazie all'introduzione di nuove e più efficaci metodiche di screening.
Può trovare una sua collocazione in caso di **donne che**, per varie motivazioni, **si presentano tardivamente per lo screening del primo trimestre**. È fondamentale che vengano illustrate con accuratezza le possibilità e i limiti del test.

Linee Guida ISS, Gravidanza fisiologica 2011

Il risultato del test è disponibile **dopo circa 7 giorni** dal prelievo di sangue.

Quando è disponibile il risultato?

1 donna su 20 (5%) riceve un risultato positivo: in tal caso significa che c'è un alto rischio di avere un figlio affetto dalla trisomia 21 o 18, ma non significa che ne sia affetto con certezza.

Cosa significa tritest positivo (alto rischio)?

La donna potrà decidere se effettuare o meno un'amniocentesi.
Al momento attuale, in accordo a quanto stabilito dal Decreto Ministeriale 12/1/2017, il valore che consente l'accesso alla Diagnosi Prenatale invasiva in regime di esenzione dalla partecipazione al costo è pari o superiore a 1/250.

% di positività al test

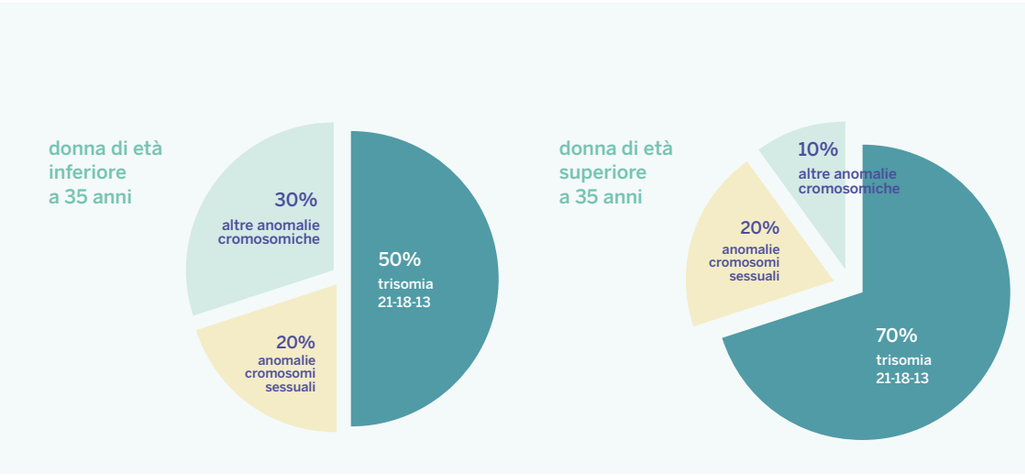
Cosa significa tritest negativo (basso rischio)?

Se il test risulta a basso rischio, significa che c'è una bassa probabilità di avere un figlio affetto da una anomalia dei cromosomi indagati, ma non significa certamente che questo non possa accadere.

Quanto è efficace il tritest?

La quota di trisomie 21 riconosciute mediante il test è di circa il **65%** a fronte di un tasso di falsi positivi pari al **5%**. Alla luce delle sue scarse performance, il test è da considerarsi ampiamente superato da metodiche di screening di più recente introduzione e indubbiamente più efficaci (*vedi test combinato e ricerca DNA libero su plasma materno*).

Va ricordato inoltre che la trisomia 21 e la trisomia 18 rappresentano solo una quota di tutte le anomalie cromosomiche rilevabili con la determinazione del cariotipo fetale convenzionale mediante amniocentesi.
Tale quota è in relazione all'età della donna ed è pari a circa il **50% nelle donne di età inferiore a 35 anni e a circa il 70% nelle donne di età superiore a 35 anni.**

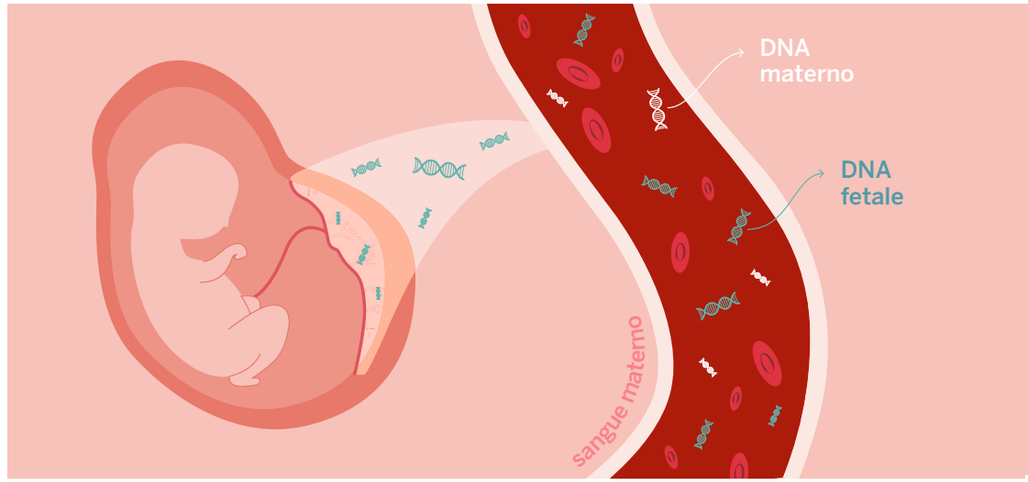


RICERCA DNA LIBERO SU PLASMA MATERNO (NIPT)

> Negli ultimi anni stanno assumendo rilevante interesse i **test non invasivi** per la ricerca del DNA libero (*più comunemente denominato DNA fetale*) su plasma materno: questi sono basati sulla scoperta che una quota di DNA "fetale" passa nel sangue della madre.

Cos'è il test NIPT?
(Non Invasive Prenatal Testing)

Il test del DNA libero (NIPT) consiste nell'identificazione di frammenti di DNA libero nel sangue materno. In realtà il cosiddetto DNA fetale è di origine **placentare**, provenendo dallo strato più esterno della placenta che, a parte rare eccezioni, possiede le stesse caratteristiche genetiche del feto.



Quando e come si esegue?

Il test si può eseguire a partire dalla 10ª settimana compiuta di gravidanza. È fondamentale che venga preceduto da una **consulenza** e da una **ecografia** eseguite da un operatore esperto di Diagnosi Prenatale.

Linee Guida Ministeriali Screening Prenatale non invasivo basato sul DNA - 2015

La consulenza è finalizzata ad illustrare le caratteristiche e il significato del test, i suoi vantaggi e limiti, nonché le opzioni alternative disponibili per il monitoraggio della gravidanza.

L'ecografia, se eseguita a 11-13 settimane, prevede la misurazione della traslucenza nucale ed offre la possibilità di evidenziare l'eventuale presenza di una anomalia fetale che potrebbe far ridiscutere l'appropriatezza dell'esecuzione del test.

Quali malattie è possibile indagare?

Il test verifica la **probabilità** che il feto sia o meno affetto dalle più comuni anomalie cromosomiche (trisomia 21, 13 e 18) e, in via opzionale, da una anomalia dei cromosomi sessuali.

Va sottolineato che lo screening delle anomalie dei cromosomi sessuali è meno efficace di quello delle trisomie 21, 18, 13 e che le conseguenze fisiche di tali anomalie sono più lievi e più variabili (vedi pag.42).

Alcune Aziende propongono test per eseguire la ricerca di ulteriori anomalie cromosomiche e di pannelli di **microdelezioni** associate ad alcune sindromi clinicamente riconoscibili *(es. delezione 22q11.2, delezione 1p36, delezione 5p, delezione 15q11*). Tuttavia la letteratura scientifica in merito a tali test opzionali, attualmente in fase di valutazione, presenta alcune criticità riguardanti, in particolare, la loro reale efficacia (vedi pag.46).

Attualmente le Linee Guida delle principali Società Scientifiche nazionali ed internazionali concordano all'unanimità nel considerare come appropriato e validato **solo il test applicato alla ricerca delle principali trisomie** (21, 18 e 13) e non alla ricerca di altre anomalie dei cromosomi o delle microdelezioni.

A chi è indicato l'esame?

Il test è indicato per tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dalla loro età, che, dopo aver ricevuto l'informazione adeguata, lo richiedono.

Quando è disponibile il risultato?

A seconda dei laboratori, il risultato è disponibile **dopo 7-10 giorni lavorativi dal prelievo di sangue.**

Linee Guida SIEOG 2015

Cosa significa test positivo?

Il test definisce la probabilità della presenza di una anomalia dei cromosomi indagati, pertanto ogni risultato positivo deve poi essere confermato con una metodica di prelievo tradizionale (preferibilmente l'amniocentesi).

Cosa significa test negativo?

Un risultato negativo deve essere considerato molto rassicurante circa l'assenza di una trisomia dei cromosomi indagati in considerazione dell'eccellente performance del test.

Tuttavia tale risultato può rivelarsi falsamente normale in quanto il test fa riferimento alle caratteristiche genetiche della placenta che, in casi molto rari, possono discordare da quelle del feto.

Attualmente rappresenta **il più efficace test di screening per la trisomia 21** con una performance significativamente migliore, sia in termini di sensibilità sia di specificità, rispetto al test combinato o, a maggior ragione, al tritest. Il test presenta una eccellente efficacia, in particolare per la trisomia 21 con una **sensibilità** (capacità di riconoscere i casi affetti) molto elevata,

Quanto è attendibile il test?

pari al **99.2%** e un tasso di **falsi positivi** (casi risultati positivi al test che di fatto non sono affetti) molto bassa, pari allo **0.09%.** Risultati un po' meno efficaci sono stati riportati per le trisomie 18 e 13 e per le anomalie dei cromosomi sessuali.

Per quanto concerne **le gravidanze gemellari, i risultati sono meno consolidati anche se apparentemente sovrapponibili a quelli relativi alle gravidanze singole.**

Per essere affidabile, il test deve prevedere la determinazione della frazione fetale in quanto il risultato deve essere ottenuto a partire da una quota di DNA fetale libero nel plasma materno non inferiore al 4%.

Il test della ricerca del DNA libero su plasma materno presenta l'indubbio vantaggio di non essere un test invasivo e di essere il più efficace test di screening per la trisomia 21.

Linee Guida Ministeriali Screening Prenatale non invasivo basato sul DNA - 2015

Quali sono i vantaggi del test?

- **è un test di screening che esprime una probabilità di malattia e non una diagnosi**, come la villocentesi o l'amniocentesi. È gravato da una seppur bassa quota di falsi positivi e negativi.
- **In circa il 2% dei casi l'analisi non è eseguibile** per scarsa qualità o quantità (inferiore al 4%) del DNA fetale in relazione a varie motivazioni: in tali casi **occorre ripetere il prelievo** che nella metà circa di casi non darà comunque luogo ad alcun esito.

Quali sono i limiti del test?

La quota dei cosiddetti "no result" aumenta all'aumentare del peso della madre, in caso di gravidanza gemellare, di fecondazione assistita, ecc..

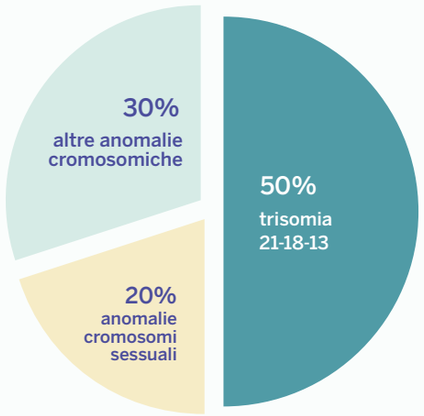
- **Il risultato positivo deve essere comunque confermato da un esame invasivo** mentre il risultato negativo, in casi molto rari, può risultare falsamente normale.
- **Le anomalie dei cromosomi oggetto del test** (trisomia 21, 18, 13) **rappresentano solo una parte**, seppur significativa, **di tutte le anomalie del cariotipo** fetale evidenziabili mediante la diagnostica prenatale invasiva. Tale quota risulta pari a circa il 50% nelle donne di età inferiore ai 35 anni e a circa il 70% nelle donne di età superiore ai 35 anni. Estendendo l'analisi all'anomalia dei cromosomi sessuali si può raggiungere un 70-90%, sempre in relazione all'età della donna, di tutte le anomalie del cariotipo evidenziabili con la villocentesi o l'amniocentesi.

Il test non deve, pertanto, essere considerato equivalente alla villocentesi o all'amniocentesi (*rispetto alle quali presenta l'indubbio vantaggio della non invasività*) sia perché il risultato positivo deve comunque essere confermato da un esame invasivo sia perché le anomalie dei cromosomi oggetto del test rappresentano solo una parte, seppure considerevole, di tutte le anomalie del cariotipo convenzionale evidenziabili con la villocentesi o l'amniocentesi. (vedi pag.72).

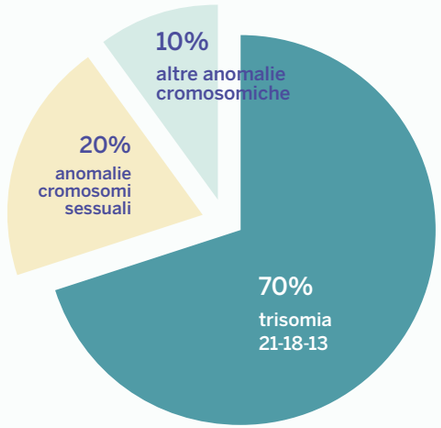
Linee Guida Ministeriali Screening Prenatale non invasivo basato sul DNA - 2015

Quota delle trisomie 21-18-13 e delle anomalie dei cromosomi sessuali rispetto a tutte le anomalie rilevate mediante lo studio del cariotipo convenzionale

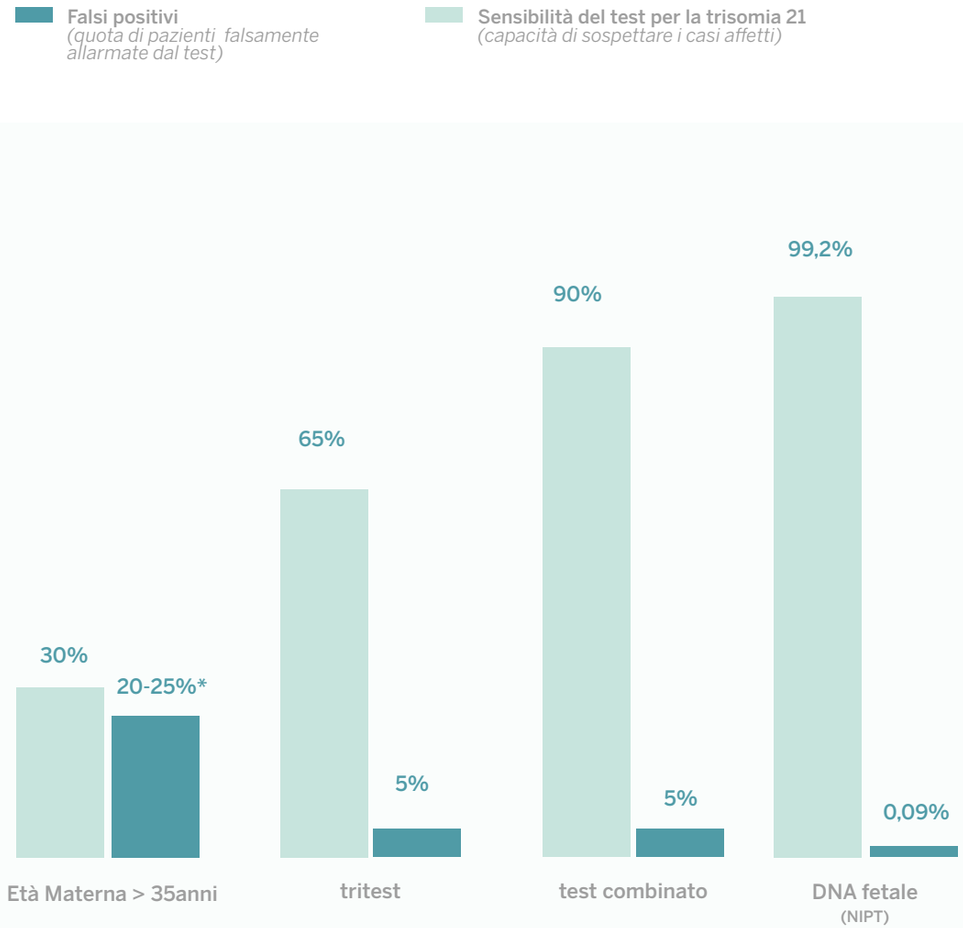
donna di età inferiore a 35 anni



donna di età superiore a 35 anni



Efficacia test di screening



*quota variabile in relazione alle caratteristiche della popolazione ostetrica considerata

6

Metodiche invasive

DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA

Le procedure di **Diagnosi Prenatale invasiva** comunemente utilizzate sono la **villocentesi** *(prelievo di villi coriali)* e l'**amniocentesi** *(prelievo di liquido amniotico).*

Cos'è la Diagnosi Prenatale invasiva?

A differenza dei test di screening della trisomia 21 che hanno la caratteristica di esprimere statisticamente un rischio alto o basso di malattia e di non essere invasivi, **gli esami di Diagnosi Prenatale invasiva vanno ad esaminare il cariotipo fetale:** ciò permette di studiare le alterazioni di numero e di struttura di tutti i cromosomi per identificare o escludere la presenza di una anomalia.

Inoltre queste metodiche consentono l'identificazione di molte **altre malattie genetiche** mediante l'esecuzione di accertamenti mirati.

Tutto ciò a fronte di un rischio di aborto dello 0.5-1% mentre altri rischi per la madre e il feto, seppure possibili, di fatto sono estremamente rari.

È pertanto opportuno che, nel decidere se effettuare o meno queste procedure, la donna/coppia ne valuti accuratamente il rapporto rischio/beneficio dopo aver ricevuto una adeguata informazione.

Quali metodiche vengono usate?

Le metodiche più comunemente utilizzate sono l'amniocentesi *(prelievo di liquido amniotico dopo la 16ª settimana di gestazione)* e la villocentesi *(prelievo di villi coriali dall'11ª alla 14ª settimana)*.

Quali sono le differenze tra amniocentesi e villocentesi?

In generale i test genetici che si possono effettuare sono gli stessi mentre la ricerca di agenti infettivi è possibile solo sul liquido amniotico.
La villocentesi presenta l'indubbio vantaggio della precocità della diagnosi a discapito della possibilità che, nell'1-2% dei casi, per il chiarimento diagnostico, venga proposta anche l'amniocentesi. I rischi dei due esami sono sostanzialmente sovrapponibili.

Quali sono le principali indicazioni alla Diagnosi Prenatale invasiva?

Condizioni per le quali è previsto l'accesso alla Diagnosi Prenatale invasiva con esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria (*allegato 10 C Decreto Ministeriale 12.1.2017)*:

- **probabilità di trisomia 21**, o di altre anomalie cromosomiche maggiore o uguale a **1/300** al momento del test per la valutazione del rischio nel primo trimestre (o **1/250** in caso di test nel secondo trimestre)
- genitori con **precedente figlio affetto** da patologia cromosomica
- **genitore portatore** di riarrangimento strutturale bilanciato dei cromosomi
- **genitore con aneuploidia** cromosomica omogenea o in mosaico
- **anomalie fetali**/della gravidanza evidenziate mediante ecografia

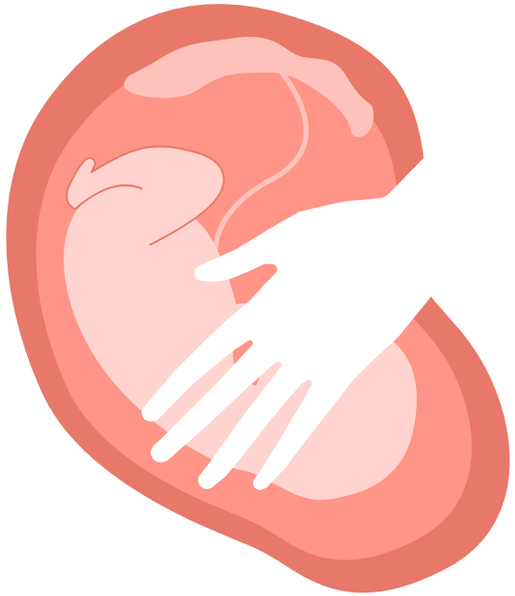
Al momento in cui si scrive, per la **Regione del Veneto, l'età materna avanzata** (maggiore o uguale a 35 anni al momento del prelievo) **costituisce ancora indicazione** all'amniocentesi o alla villocentesi in regime di esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria.

Quali anomalie sono individuabili?

Di routine si effettua lo studio del cariotipo fetale: la villocentesi e l'amniocentesi consentono entrambe di identificare o escludere la presenza di un'alterazione di numero e di struttura di tutti i cromosomi (23 coppie, compresi i cromosomi sessuali).
Oltre al cariotipo possono essere effettuati, su indicazione del Genetista, altri test genetici (es. aCGH, ricerca mutazioni fibrosi cistica).
In generale **la possibilità di individuare una certa malattia genetica dipende dall'indicazione all'accertamento e dal tipo di test effettuato**.

Nota Bene

Qualora venissero individuate nell'anamnesi della coppia condizioni di aumentato rischio congenito, è consigliabile l'esecuzione di una CONSULENZA GENETICA *(familiarità per malformazioni, ritardo mentale, autismo ecc.)* o di una CONSULENZA INFETTIVOLOGICA *(positività dei test infettivologici, ecc.)*.
Tali consulenze sono volte a precisare il rischio riproduttivo ed, eventualmente, ad indicare l'opportunità di eseguire accertamenti diagnostici "mirati".



VILLOCENTESI

La villocentesi (prelievo di villi coriali) consiste nell'aspirazione di una piccola quantità di tessuto coriale che costituisce la parte fetale della **placenta**.

Le cellule presenti nei villi coriali originano dalla cellula uovo fecondata (zigote) così come l'embrione. Pertanto, a parte eccezioni molto rare, **esaminare il corredo genetico dei villi coriali equivale ad esaminare quello del feto**.

Qual è lo scopo della villocentesi?

La villocentesi viene effettuata per diagnosticare **alcune** malattie genetiche fetali.

A seconda delle indicazioni, i principali obiettivi dell'esame sono rappresentati da:

- **determinazione del cariotipo fetale** per la diagnosi delle anomalie di numero e di struttura dei cromosomi *(es. trisomia 21)*
- **studio del DNA fetale** per la ricerca di specifiche mutazioni *(es. fibrosi cistica, distrofia muscolare)*
- **cariotipo molecolare** per la ricerca di microdelezioni/microduplicazioni

La possibilità di individuare una certa malattia genetica dipende dall'indicazione all'accertamento e dal tipo di test utilizzato.

1.
Preparazione
del campo sterile

2.
Preparazione
del materiale

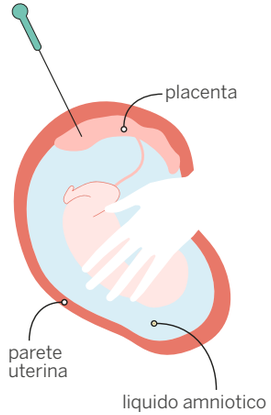
In assenza di indicazioni specifiche poste dal Genetista è inteso che sui villi coriali verrà effettuato unicamente lo studio del cariotipo fetale convenzionale.

Quando si esegue?

Il prelievo si effettua solitamente dall'11ª (10ª settimana compiuta) alla 14ª settimana di gravidanza.

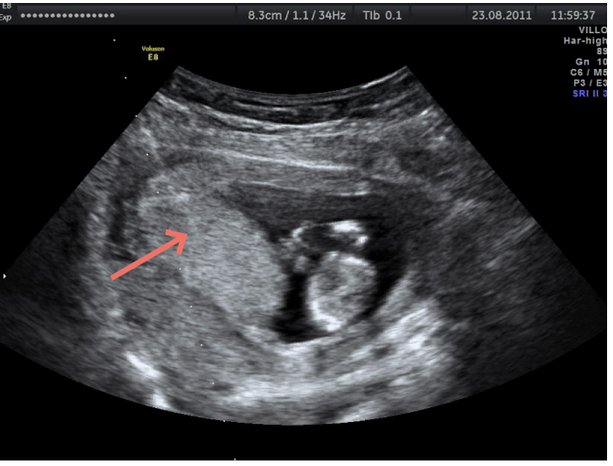
Come si effettua il prelievo di villi coriali?

L'esame viene effettuato in regime ambulatoriale.
Previa adeguata informazione e sottoscrizione di un modulo per il consenso informato (vedi pag. 106), si esegue uno studio ecografico finalizzato a confermare o meno l'età gestazionale, visualizzare il battito cardiaco fetale, la presenza di eventuali fibromi, raccolte ematiche, ecc..
Sempre mediante l'ecografia, si identifica la sede più idonea al prelievo che va effettuato sulla **placenta**.
Si sottolinea come l'ecografia preliminare al prelievo abbia come unico scopo quello della sua corretta esecuzione e non la ricerca di eventuali anomalie fetali che necessita di accertamenti mirati.
Pertanto non sostituisce gli esami ecografici previsti in gravidanza.

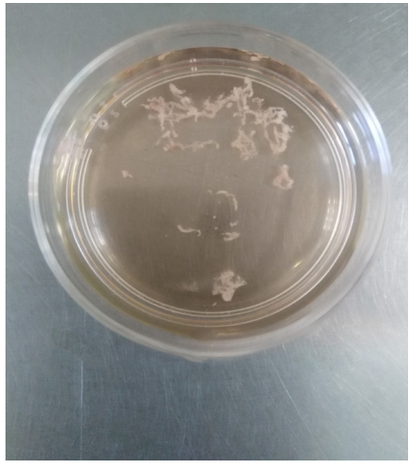


La villocentesi si esegue per via transaddominale dopo aver accuratamente disinfettato l'addome materno e preparato il campo sterile (**1** e **2**).

La tecnica utilizzata presso il nostro Centro prevede l'infissione, sotto costante guida ecografica, di un ago guida attraverso la parete addominale materna, fino alla parete uterina; estratto il mandrino dall'ago guida, si inserisce al suo interno l'ago da



3.
Punta dell'ago all'interno della placenta



4.
Capsula contenente i villi coriali

prelievo fino a raggiungere la placenta (3).

Attraverso un movimento di andirivieni dell'ago collegato ad una siringa, si aspirano 10-20 mg di villi coriali che vengono raccolti in apposite capsule sterili (4): i villi coriali selezionati vengono inviati al laboratorio per effettuare le analisi previste.

A volte è necessario effettuare un secondo prelievo ai fini di ottenere una congrua quantità di villi coriali con una probabilità di successo del 99.8%.
In alcuni casi, per varie motivazioni *(placenta non accessibile a causa di utero retroverso, fibromi, ecc.)*, l'esame non può essere eseguito e verranno discusse con la donna le opzioni possibili (nuova valutazione a distanza o amniocentesi).

Dopo il prelievo viene controllata la presenza del battito cardiaco fetale e, passato un breve periodo di osservazione, la paziente può essere inviata a domicilio.

AMNIOCENTESI

L'amniocentesi consiste nel **prelievo di liquido amniotico** in cui sono sospese cellule di desquamazione provenienti dal sacco amniotico e dal feto *(epidermide, tubo digerente, tratto respiratorio e urogenitale)*.

Dopo un periodo di coltura, tali cellule possono essere utilizzate per le analisi previste.

Perchè eseguire l'amniocentesi?

L'amniocentesi viene effettuata per ricercare la presenza di agenti infettivi o diagnosticare **alcune** malattie genetiche fetali. A seconda delle indicazioni, i principali obiettivi dell'esame sono **la determinazione del cariotipo fetale** per la diagnosi delle anomalie di numero e di struttura dei cromosomi *(es. trisomia 21)*, **lo studio del DNA fetale** per la ricerca di specifiche mutazioni *(es. fibrosi cistica, distrofia muscolare)*, **il cariotipo molecolare** per la ricerca di microdelezioni/microduplicazioni.

La possibilità di individuare una certa malattia genetica dipende dall'indicazione all'accertamento e dal tipo di test utilizzato.

Qualora ci sia l'indicazione, previa consulenza dello specialista in Malattie Infettive, può essere ricercata la presenza di **agenti infettivi** (es. toxoplasma, citomegalovirus).
In assenza di indicazioni specifiche poste dal Genetista o dallo specialista in Malattie Infettive, sul liquido amniotico verrà effettuato unicamente lo studio del cariotipo fetale convenzionale e il dosaggio dell'AFP *(Alfa Feto Proteina)*.

Cos'è l'Alfa Feto proteina (AFP)?

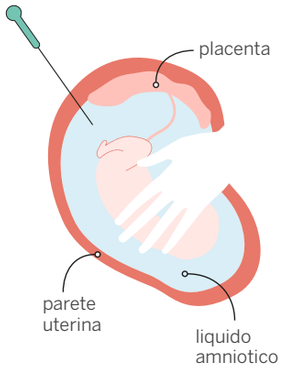
L'AFP è una proteina presente sia nel liquido amniotico sia nel sangue materno il cui aumento è stato correlato a varie condizioni quali la presenza nel feto di alcune malformazioni *(anencefalia, spina bifida, difetti della parete addominale, ecc.)*. Viene dosata nel liquido amniotico ma, anche, nel sangue materno (dopo la 16ª settimana di gestazione) mentre non è determinabile nei villi coriali.
Va sottolineato che l'utilizzo su vasta scala dell'ecografia in gravidanza per lo screening delle malformazioni fetali **ha notevolmente ridotto l'utilità clinica** di questo marcatore biochimico **data la maggiore efficacia dell'esame ecografico.**

Quando si esegue?

Il prelievo si effettua solitamente dalla 16ª (15ª settimana compiuta) alla 18ª settimana di gravidanza.
In casi particolari può essere eseguita anche in epoche più avanzate.

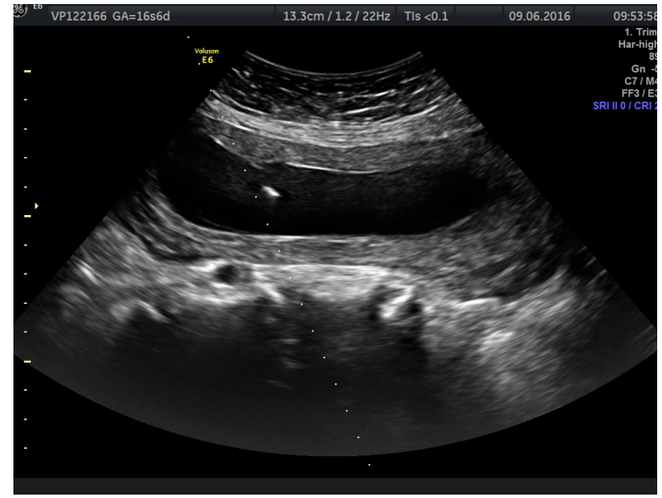
Come si esegue l'amniocentesi?

L'amniocentesi è un esame che si esegue in regime ambulatoriale previa sottoscrizione di un modulo per il consenso informato (vedi pag. 110). Viene effettuato uno studio ecografico finalizzato a confermare o meno l'epoca gestazionale attraverso alcune misurazioni del feto, visualizzare il battito cardiaco, evidenziare la presenza di eventuali fibromi, raccolte ematiche, ecc..
Si sottolinea che tale esame ecografico ha come scopo la **corretta esecuzione del prelievo** e non la ricerca di eventuali malformazioni fetali che necessita di accertamenti mirati. Pertanto non sostituisce gli esami ecografici previsti in gravidanza.
Sempre mediante l'ecografia si identifica la falda di liquido amniotico più idonea al prelievo.



Dopo aver accuratamente disinfettato l'addome materno e preparato il campo sterile, sotto costante sorveglianza ecografica, si procede ad effettuare il prelievo mediante infissione di un ago sottile attraverso la parete addominale materna fino a raggiungere la falda di liquido amniotico (5). Estratto il mandrino dall'ago ed eliminato il primo quantitativo, si aspirano circa 20 cc di liquido amniotico che viene raccolto in apposite provette sterili ed inviato al laboratorio (6). Raramente è necessario eseguire un secondo prelievo ai fini di ottenere una congrua quantità di liquido amniotico con una probabilità di successo del 99,8%.

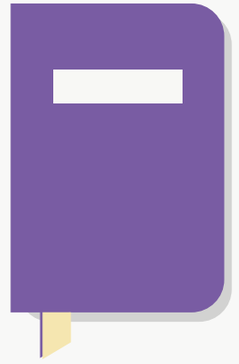
Una volta eseguita la procedura viene controllata la presenza del battito cardiaco fetale e, dopo una breve osservazione, la paziente può essere inviata a domicilio.



5.
Punta dell'ago all'interno della cavità amniotica

6.
Liquido amniotico prelevato di aspetto normale

7



Informazioni utili

prima di eseguire la villocentesi o l’amniocentesi

Prepararsi alla villocentesi o all'amniocentesi

1

Quali precauzioni è bene adottare prima della villocentesi o della amniocentesi?

Non sono richieste precauzioni né terapie mediche particolari.

Per quanto concerne l'amniocentesi, è stato pubblicato in letteratura un lavoro *(Giorlandino C. et al, Prenatal Diagnosis, 2009)* da cui si evince una netta riduzione del rischio di aborto nelle donne che hanno effettuato una profilassi antibiotica prima del prelievo. Sulla base di questi risultati, tale pratica viene routinariamente effettuata presso alcuni Centri. Tuttavia **le Linee Guida delle principali Società Scientifiche (RCOG, ACOG, SOGC, SIEOG) non citano o non raccomandano alcuna premedicazione farmacologica di routine prima di eseguire la villocentesi o l'amniocentesi.**

Non sono necessari il digiuno o il riempimento vescicale. Talvolta è utile un modico riempimento vescicale per cui si consiglia di non svuotare la vescica immediatamente prima dell'esame.
È necessario conoscere il **gruppo sanguigno** della gestante e un **test di Coombs indiretto** eseguito all'inizio della gravidanza.
In caso di gruppo Rh- è necessario un test di Coombs indiretto

2

Quali esami sono richiesti prima della villocentesi o della amniocentesi?

eseguito in data non antecedente ad un mese, unitamente al gruppo sanguigno del partner.
Alle donne con fattore Rh negativo, dopo la procedura, viene proposta la profilassi antiD attraverso la somministrazione di immunoglobuline per via intramuscolare.
Nelle donne già immunizzate con test di Coombs indiretto positivo la villocentesi o l'amniocentesi **potrebbero peggiorare l'immunizzazione.**
In particolare **la villocentesi è controindicata**.

Per quanto concerne gli esami infettivologici (HIV, HCV, HBsAg), le Linee Guida SIEOG 2015 (Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica) e quelle dell'ISUOG 2016 (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) riportano che **non vi sono indicazioni ad effettuare uno screening infettivologico** prima di eseguire il prelievo di villi coriali o l'amniocentesi. Tuttavia, se la donna è infetta e l'agente infettivo è presente nel sangue materno, è possibile che l'infezione passi dalla madre al feto a seguito del prelievo. Questa eventualità dipende da molteplici fattori quali tipo di infezione, carica virale, terapia in atto (in caso di HIV), ecc.. Sarebbe pertanto utile conoscere lo stato infettivologico della gestante per eventualmente eseguire una consulenza adeguata e mettere in atto tutte le strategie preventive possibili.
È opinione prevalente che in caso di positività ai test infettivologici, **invece della villocentesi, sia preferibile eseguire un'amniocentesi** (possibilmente senza attraversare la placenta) sia allo scopo di ridurre il rischio di trasmissione al feto della malattia infettiva materna come conseguenza del prelievo, sia, eventualmente, di ricercare l'agente infettivo sul liquido amniotico e

diagnosticare l'infezione fetale.

La villocentesi e l'amniocentesi sono esami solitamente ben tollerati, seppure possano risultare fastidiosi e, a volte, lievemente dolorosi, quindi non richiedono l'anestesia.
La sensazione generalmente avvertita è equivalente a quella di un'iniezione intramuscolare o di un prelievo di sangue venoso.

3

Si tratta di un esame doloroso?

Dopo il prelievo non sono necessarie terapie particolari; vengono generalmente consigliati 3 giorni di riposo (non a letto) e, successivamente, la graduale ripresa delle proprie attività.
Nei giorni successivi al prelievo si consiglia di non effettuare lavori pesanti mentre è consentita una normale attività fisica (camminare, salire le scale, ecc.).
Dopo il prelievo è generalmente riferita una dolenzia "simil mestruale" destinata a ridursi e scomparire in breve tempo.
In caso di dolori, febbre, perdite ematiche o di liquido amniotico dai genitali, è opportuno effettuare, prudenzialmente, un controllo ginecologico.

4

Quali precauzioni adottare dopo il prelievo?

Esiste una quota di rischio non eliminabile che deve essere nota prima di decidere se effettuare questi esami.

5

Quali sono i possibili sintomi dopo il prelievo?

Rischio di aborto/complicanze della gravidanza

Il rischio principale connesso alle procedure invasive è l'aborto. L'argomento dei rischi connessi alla Diagnosi Prenatale invasiva è oggetto di un continuo ed acceso dibattito. Per quanto concerne l'amniocentesi, sulla base dei risultati di uno studio danese del 1986, è stato tradizionalmente attribuito un rischio di aborto, stimato come rischio aggiuntivo, rispetto a quello di base, dell'1% degli esami effettuati.
Le Linee Guida SIEOG 2015 riportano per la villocentesi e per l'amniocentesi un rischio di aborto dello 0.5-1%.
Studi recenti riportano rischi di aborto più bassi (0.11-0.22%) mentre secondo i risultati di altri studi, entrambe le metodiche, in mani esperte, non sembrerebbero associate ad un rischio di aborto statisticamente significativo. Secondo una recentissima revisione della letteratura (ottobre 2019), tali rischi appaiono trascurabili se confrontati con quelli di un gruppo di controllo con profili di rischio di base similari.

6

Quali sono i possibili rischi della villocentesi e della amniocentesi?

L'opinione prevalente è che il rischio di aborto connesso alla villocentesi o all'amniocentesi sia sovrapponibile.
Dopo queste procedure sono talvolta possibili perdite ematiche vaginali o di liquido amniotico.
Il rischio di perdita di liquido amniotico dopo amniocentesi è riportato tra l'1 e il 2%. Tuttavia, comparato con i casi di rottura spontanea delle membrane alla stessa età gestazionale, il rischio di perdita fetale è di molto inferiore. In presenza di condizioni di rischio aumentato per la gravidanza quali fibromi, malformazioni uterine, perdite ematiche attuali o pregresse, distacchi amniocoriali, il rischio di aborto o di complicanze post procedura è aumentato, seppure difficilmente quantificabile.

Akolekar R. et al., UOG 2015

Salomon L.J. et al UOG 2019

In questi casi è opportuna una valutazione individuale con un esperto di Diagnosi Prenatale.

Rischi materni seppure possibili, di fatto sono estremamente rari, come in ogni piccolo intervento chirurgico. In casi assolutamente eccezionali sono stati segnalati danni alla madre, anche molto gravi, in relazione a complicanze di diversa natura (infettiva, ecc.). Il rischio di sepsi (infezione severa generalizzata) con conseguenze talvolta gravissime è stato stimato in meno di un caso su 1000 procedure invasive (Linee Guida RCOG 2010, update 2017).

I **rischi fetali** sono estremamente rari. Di fatto, dopo l'introduzione dell'ecografia, pressochè inesistenti.
Vi erano state alcune segnalazioni circa un'aumentata incidenza di malformazioni nelle gravidanze sottoposte a villocentesi.
Tali rilievi facevano riferimento a prelievi eseguiti in un'epoca molto precoce di gravidanza, ad embriogenesi non ancora conclusa.
Esperienze su casistiche molto ampie hanno **escluso qualsiasi relazione tra villocentesi e malformazioni**. Sulla base di queste considerazioni, la villocentesi viene effettuata dopo la 10ª settimana compiuta di gravidanza (confermata dall'esame ecografico).
Per quanto concerne l'amniocentesi, vi erano state alcune segnalazioni circa un'aumentata incidenza di malformazioni, in particolare di piedi torti, nei feti le cui madri erano state sottoposte a questa procedura in epoca troppo precoce.
Per tale motivo l'amniocentesi viene effettuata a partire dalla 15ª settimana compiuta di gravidanza.

7

Come viene effettuata l'analisi di laboratorio e quali sono i tempi di risposta dell'esame?

Villocentesi
Il villo coriale è costituito da due differenti tessuti che vengono analizzati separatamente: il primo con il metodo "diretto" che permette di analizzare le cellule in divisione spontanea, il secondo con la "coltura".
L'esito completo dell'esame viene fornito dopo **circa 3 settimane**.

Amniocentesi
In laboratorio si allestisce la coltura cellulare per l'analisi del cariotipo e si effettua il dosaggio dell'AFP. L'esito definitivo dell'esame viene fornito dopo **circa 4 settimane** dal prelievo. Altri tipi di indagine sono eseguibili per indicazioni e con tempistiche diverse.
Villocentesi
In casi molto rari, *(nella nostra esperienza pari allo 0.06%)* per varie motivazioni legate o al prelievo o all'analisi svolta in laboratorio, il risultato dell'esame non raggiunge i criteri sufficienti per formulare una diagnosi per cui è necessario **ripetere il prelievo o eseguire un'amniocentesi**.
Nell'1-2 % dei casi l'analisi citogenetica mostra la presenza di un **mosaicismo** caratterizzato da cellule con corredi cromosomici diversi: in questi casi l'analisi citogenetica non consente una definizione diagnostica precisa per cui, per il chiarimento diagnostico, può essere opportuno procedere all'amniocentesi, previa Consulenza Genetica.

Amniocentesi
In casi molto rari *(nella nostra esperienza pari allo 0.08%)* e per motivazioni generalmente intrinseche alle caratteristiche del liquido prelevato (es. liquido amniotico tinto), si può verificare il

8

Esiste la possibilità di dover ripetere l'esame o di eseguire altri accertamenti invasivi?

fallimento dell'esame citogenetico svolto in laboratorio per cui, per ottenere un risultato, è necessario ripetere il prelievo che potrebbe, comunque, non dar luogo ad alcun esito.

Nello 0.2-0.5% dei casi viene riscontrata una condizione di **mosaicismo** che consiste nella presenza di cellule con corredi cromosomici diversi. In tali situazioni per il chiarimento diagnostico può essere opportuno, previa Consulenza Genetica, procedere ad un prelievo di sangue fetale (funicolocentesi).

L'accuratezza diagnostica dell'analisi del cariotipo è molto elevata, tuttavia non è escludibile a priori la possibilità di un risultato **falsamente positivo** (test alterato ma feto privo di anomalia dei cromosomi) o **falsamente negativo** (test normale ma feto con anomalia dei cromosomi), seppure in casi estremamente rari.

Villocentesi

Per quanto concerne la villocentesi non è escludibile la possibilità di un risultato **falsamente negativo**.
Qualora l'analisi venga effettuata con il solo metodo diretto, per scarsità del materiale o per fallimento della coltura in laboratorio, la possibilità di falso negativo *(falso normale)* è da considerarsi molto rara *(un caso su 3.000)*. Utilizzando invece, come avviene nella stragrande maggioranza dei casi, l'analisi diretta insieme a quella colturale, i risultati falsamente negativi sono ancora più rari, di fatto assolutamente eccezionali, stimati in un caso su 20.000 prelievi. Non è altresì escludibile la possibilità di un risultato **falsamente positivo** *(falsamente alterato)* nell'1-2% dei casi, solitamente per la presenza di mosaicismi placentari (vedi pag.96) e, in casi assolutamente eccezionali, per una anomalia cromosomica non a mosaico (risultato patologico sia all'analisi diretta sia colturale ma feto con cromosomi normali).

9

Qual è l'attendibilità del risultato dell'esame?

Amniocentesi

Il risultato dell'esame del cariotipo è altamente attendibile. Il rischio di **falso negativo**, per lo più riconducibile a contaminazione da parte di cellule materne, è stimato in un caso su 5.000 esami.

Linee Guida SIEOG 2015

Linee Guida SIEOG 2015

Promemoria per effettuare la villocentesi o l’amniocentesi

per il giorno del prelievo si raccomanda di...

- **leggere la presente informativa:**
  "Diagnosi Prenatale - domande e risposte per i genitori"
- **leggere** il modulo per l'acquisizione del consenso informato all'esame
- **portare** tutta la documentazione relativa alla gravidanza, tessera sanitaria e codice fiscale
- **portare fotocopia del gruppo sanguigno e test di Coombs indiretto eseguito in gravidanza**
  Nota Bene
  se la donna è di gruppo sanguigno Rh negativo è necessaria anche la fotocopia del test di Coombs indiretto eseguito in data non antecedente ad un mese e fotocopia del gruppo del partner

  portare fotocopia esami infettivologici (HIV, HbsAg, HCV)
-

si ricorda inoltre che...

- Non sono necessari né il digiuno né il riempimento vescicale *(talvolta è utile che la vescica sia moderatamente piena per cui si consiglia di non svuotarla immediatamente prima dell'esame)*
- Non è prevista la presenza del partner
- L'esame viene effettuato ambulatorialmente: dopo un breve periodo di osservazione la paziente potrà tornare a domicilio
- Il giorno del prelievo, su richiesta della paziente, sarà compilato ed inviato all'INPS il certificato per l'astensione dal lavoro per 3 giorni
- Vengono consigliati 3 giorni di riposo *(non a letto)* e, successivamente, la graduale ripresa delle proprie attività. Nei giorni successivi al prelievo si consiglia di non effettuare lavori pesanti mentre è consentita una normale attività fisica *(camminare, salire le scale, ecc.)*
- Se nel corso dei giorni successivi al prelievo si verificassero perdite di sangue e/o di liquido amniotico dai genitali, dolori persistenti, febbre, è opportuno rivolgersi al Ginecologo di fiducia o direttamente ad un Pronto Soccorso di Ginecologia e Ostetricia

- L'esito dell'esame sarà disponibile dopo circa 3 - 4 settimane dal prelievo *(3 settimane per la villocentesi, 4 settimane per l'amniocentesi)*.

  La comunicazione dell'esito verrà effettuata telefonicamente, al numero di telefono indicato, a cura del personale dell'Ambulatorio di Diagnosi Prenatale o di quello dell'Ambulatorio di Genetica.

  Successivamente la donna stessa, o persona da lei delegata, potrà **ritirare il referto presso la segreteria del reparto di Ostetricia e Ginecologia** *(ascensore 30, piano 4, dal lunedì al venerdì, ore 8.00 - 12.30)*.
  Qualora si desideri ricevere l'esito dell'esame a domicilio si prega di recare, il giorno del prelievo, un francobollo.

- Secondo i criteri correnti di sorveglianza ostetrica è consigliabile eseguire un controllo ecografico a 19-21 settimane.

Villocentesi

modulo consenso informato

REGIONE DEL VENETO
ULSS2 MARCA TREVIGIANA

Ospedale Ca' Foncello - Distretto Treviso
UOC Ginecologia e Ostetricia
UOS Diagnosi Prenatale ed Ecografia Ostetrica

INFORMAZIONI PRELIMINARI ALLA VILLOCENTESI

Quali sono le metodiche per la diagnosi prenatale delle anomalie dei cromosomi?

Sono disponibili due **metodiche invasive** per la diagnosi prenatale delle anomalie di numero e di struttura dei cromosomi: l'**amniocentesi** (prelievo di liquido amniotico dopo la 16ª settimana di gestazione) e la **villocentesi** (prelievo di villi coriali dall'11ª alla 14ª settimana).

Quali sono le differenze principali tra villocentesi e amniocentesi?

In generale i test genetici che si possono effettuare sono gli stessi mentre la ricerca di agenti infettivi è possibile solo sul liquido amniotico. La villocentesi presenta l'indubbio vantaggio della precocità della diagnosi a discapito della possibilità che, nell'1-2% dei casi, per il chiarimento diagnostico, venga proposta anche l'amniocentesi.
I rischi dei due esami sono sostanzialmente sovrapponibili.

Quali sono le indicazioni alla villocentesi?

Fermo restando la facoltà della donna, resa edotta dei rischi, di richiedere di sottoporsi all'esame, le **condizioni di accesso alla diagnosi prenatale invasiva in esclusione dalla quota di partecipazione al costo** sono regolamentate dal Decreto Ministeriale del 12.1.2017 e dalla Circolare Regionale del 17.5.2017.

Qual è lo scopo della villocentesi?

La villocentesi viene effettuata per diagnosticare **alcune** malattie genetiche fetali.
A seconda delle indicazioni, costituiscono obiettivo dell'esame: 1) la determinazione del **cariotipo fetale** con tecnica convenzionale per la diagnosi delle anomalie di numero e di struttura dei cromosomi (es. trisomia 21, 13, 18, anomalie dei cromosomi sessuali, traslocazioni); 2) lo **studio del DNA fetale** per la ricerca di specifiche mutazioni (es. fibrosi cistica, distrofia muscolare); 3) il **cariotipo molecolare** per la ricerca di alterazioni cromosomiche caratterizzate da perdita/acquisto di segmenti cromosomici troppo piccoli (microdelezioni/microduplicazioni) per poter essere rilevati all'esame convenzionale del cariotipo.
La possibilità di individuare una certa malattia genetica dipende dall'indicazione all'accertamento e dal tipo di test utilizzato. In assenza di indicazioni specifiche poste dal Genetista è inteso che sui villi coriali verrà effettuato unicamente lo studio del cariotipo fetale convenzionale.

Quali sono gli esami preliminari richiesti? E' prevista una preparazione particolare?

E' richiesto il gruppo sanguigno materno e un **test di Coombs indiretto** eseguito in gravidanza.
Nelle donne già immunizzate con test di Coombs indiretto positivo la villocentesi è controindicata.
Non è condivisa da tutti i Centri l'opportunità di eseguire lo screening infettivologico delle infezioni maggiori **(HIV, epatite B e C)** prima di eseguire la villocentesi per la possibilità, peraltro non del tutto chiarita, che la procedura aumenti il rischio di trasmissione dell'infezione dal sangue materno al feto. E' tuttavia opinione prevalente che, in caso di positività dei test infettivologici, sia preferibile eseguire una amniocentesi anziché una villocentesi.
Le Linee Guida delle principali Società Scientifiche non raccomandano di routine prima di eseguire il prelievo alcuna premedicazione farmacologica, quale ad esempio la profilassi antibiotica.

Come si effettua la villocentesi? Esistono dei casi in cui non è possibile effettuare l'esame?

La villocentesi, o prelievo di villi coriali, viene eseguita per via transaddominale, dopo adeguata preparazione di un campo sterile, sotto continuo controllo ecografico, mediante l'introduzione di un ago sottile fino a raggiungere la **placenta**. L'esame non è doloroso e la sensazione generalmente provocata è paragonabile a quella di una iniezione intramuscolare. In alcuni casi, per varie motivazioni (placenta non accessibile a causa di utero retroverso, fibromi, ecc.), l'esame non è eseguibile.

Il successo del prelievo è del 98% al 1° tentativo e del 99,8% ad un eventuale 2° tentativo.
Raramente (0,5-1%), per motivi tecnici, si può verificare un fallimento dell'indagine citogenetica svolta dal laboratorio. In questi casi si può ripetere la procedura o eseguire una amniocentesi.

Quali sono i tempi di risposta e in quale laboratorio viene effettuata l'analisi?

Il risultato dello studio dei cromosomi sui villi coriali viene ottenuto sia mediante l'osservazione di cellule in divisione spontanea (metodo "diretto"), sia di quelle derivate da coltura.
L'esito dell'esame verrà comunicato dal personale del reparto di Ginecologia o dell'Ambulatorio di Genetica non appena disponibile la coltura (circa 3 settimane dopo il prelievo; talvolta, per motivi tecnici, la risposta può richiedere tempi più lunghi). L'analisi citogenetica verrà effettuata presso un Laboratorio esterno convenzionato.

Qual è l'accuratezza diagnostica e quali sono i limiti della villocentesi?

L'accuratezza diagnostica dell'analisi del cariotipo è considerata molto elevata. Tuttavia non è escludibile a priori la possibilità, nell'1-2% dei casi, di un risultato **falsamente positivo** (test alterato ma feto privo di anomalia dei cromosomi) o **falsamente negativo** (test normale ma feto con anomalia dei cromosomi): tale eventualità viene stimata in un caso su 20.000 se l'esame è basato sia sul metodo diretto sia sulla coltura. Nei rari casi in cui non è possibile effettuare la coltura, il falso negativo è stimato in un caso su 3.000.
Il motivo di queste discrepanze è da ricondurre al fatto che, talora, la **placenta può essere geneticamente diversa dal feto**: si tratta prevalentemente della presenza di mosaicismi, caratterizzati da cellule con corredi cromosomici diversi, in varie combinazioni e, più raramente, di anomalie cromosomiche non a mosaico.
In caso di riscontro di mosaicismo, ai fini di un chiarimento diagnostico, può essere opportuno eseguire l'amniocentesi, previa Consulenza Genetica.

Quali sono i rischi e le complicazioni della villocentesi?

Il rischio principale correlato alla villocentesi è l'**aborto**, con un rischio aggiuntivo, rispetto a quello di base, dello **0.5-1%**. Tale quota può aumentare in relazione a specifiche condizioni di rischio.
Talvolta dopo il prelievo possono verificarsi perdite ematiche genitali. Il rischio di malformazioni fetali è sovrapponibile a quello della popolazione generale qualora l'esame venga effettuato dopo la 10° settimana compiuta di gestazione. Molto rare sono le complicanze settiche e la rottura delle membrane. **In casi assolutamente eccezionali sono stati segnalati danni, anche molto gravi, alla madre e al feto**, in relazione a complicanze di diversa natura (infettiva, ecc.): tali eventi, seppure possibili, di fatto sono estremamente rari. La letteratura scientifica non riporta significative differenze nei rischi correlati alla villocentesi rispetto all'amniocentesi.

Quali sono le alternative alle metodiche invasive (villocentesi/amniocentesi)?

Sono disponibili diverse **metodiche non invasive per lo screening** delle principali trisomie (Sindrome di Down, trisomia 13 e 18): le più diffuse sono il test combinato, il tritest e, più recentemente, la ricerca del DNA libero su plasma materno (cfDNA). Esse si basano su un esame ecografico e/o un prelievo di sangue alla madre. Tali test presentano l'indubbio **vantaggio di essere innocui per la madre e il feto ma lo svantaggio di esprimere una probabilità** e di essere gravati da un tasso di falsi positivi e falsi negativi.

Che cosa si può fare in caso di riscontro di una anomalia alla villocentesi?

Le anomalie genetiche oggetto dell'esame sono attualmente prive di una terapia che ne possa rimuovere gli effetti clinici: la donna può eventualmente procedere con una **richiesta di interruzione volontaria della gravidanza** (legge 194/1978).

REGIONE DEL VENETO ULSS2 MARCA TREVIGIANA

Ospedale Ca' Foncello - Distretto Treviso
UOC Ginecologia e Ostetricia
UOS Diagnosi Prenatale ed Ecografia Ostetrica

CONSENSO

La sottoscritta _____ nata il _____
in riferimento all'esecuzione della VILLOCENTESI per indicazione _____
dichiara di:

1) essere stata adeguatamente informata sullo scopo (**tipo di analisi prevista**), modalità di esecuzione, **rischi e complicazioni**, **accuratezza diagnostica e limiti** della VILLOCENTESI.

2) aver compreso che, nel caso specifico, sono presenti le seguenti **condizioni di rischio aggiuntivo**:

- ☐ pregresse perdite ematiche genitali
- ☐ presenza di distacco amniocoriale
- ☐ utero fibromatoso ☐ _____

3) essere stata pienamente informata delle **alternative non invasive** alla VILLOCENTESI, di cui sono stati discussi vantaggi, efficacia e limiti.

4) essere a conoscenza che **l'operatore può riservarsi la decisione di sospendere il prelievo** in funzione di condizioni di rischio che dovessero sopraggiungere durante la sua esecuzione.

5) aver letto, discusso e compreso quanto riportato nelle **"Informazioni prima di eseguire la villocentesi"**, aver avuto modo di porre domande e ricevere chiarimenti, aver valutato le alternative possibili e di aver avuto tempo sufficiente per riflettere sulla decisione, frutto di una scelta personale.

Esprime il proprio consenso e **CHIEDE** di essere sottoposta alla VILLOCENTESI.

Data _____ Firma della paziente _____
Firma del medico _____
Firma del mediatore culturale _____

Dichiarazione post procedura

La sottoscritta dichiara di aver verificato la correttezza dei dati anagrafici riportati sulle provette contenenti il liquido prelevato.
Dichiara la propria disponibilità ad essere contattata, anche telefonicamente, per fornire i dati relativi all'esito della gravidanza.

Data _____ Firma della paziente _____

Amniocentesi

modulo consenso informato

Ospedale Ca' Foncello - Distretto Treviso
UOC Ginecologia e Ostetricia
UOS Diagnosi Prenatale ed Ecografia Ostetrica

INFORMAZIONI PRELIMINARI ALL'AMNIOCENTESI

Quali sono le metodiche per la diagnosi prenatale delle anomalie dei cromosomi?

Sono disponibili due **metodiche invasive** per la diagnosi prenatale delle anomalie di numero e struttura dei cromosomi: la **villocentesi** (prelievo di villi coriali dall'11ª alla 14ª settimana di gestazione) e l'**amniocentesi** (prelievo di liquido amniotico dopo la 16ª settimana).

Quali sono le differenze principali tra villocentesi e amniocentesi?

In generale i test genetici che si possono eseguire sono gli stessi mentre la ricerca di agenti infettivi è possibile solo sul liquido amniotico. La villocentesi presenta l'indubbio vantaggio della precocità della diagnosi a discapito della possibilità che, nell'1-2% dei casi, per il chiarimento diagnostico, venga proposta anche l'amniocentesi.
I rischi dei due esami sono sostanzialmente sovrapponibili.

Quali sono le indicazioni all'amniocentesi?

Fermo restando la facoltà della donna, resa edotta dei rischi, di richiedere di sottoporsi all'esame, le **condizioni di accesso alla diagnosi prenatale invasiva in esclusione dalla quota di partecipazione al costo** sono regolamentate dal Decreto Ministeriale del 12.1.2017 e dalla Circolare Regionale del 17.5.2017.

Qual è lo scopo dell'amniocentesi?

L'amniocentesi viene effettuata per ricercare la presenza di agenti infettivi o diagnosticare **alcune** malattie genetiche fetali. A seconda delle indicazioni, costituiscono obiettivo dell'esame: 1) la determinazione del **cariotipo fetale** con tecnica convenzionale per la diagnosi delle anomalie di numero e di struttura dei cromosomi (es. trisomia 21, 13, 18, anomalie dei cromosomi sessuali, traslocazioni); 2) lo **studio del DNA fetale** per la ricerca di specifiche mutazioni (es. fibrosi cistica, distrofia muscolare); 3) il **cariotipo molecolare** per la ricerca di alterazioni cromosomiche caratterizzate da perdita/acquisto di segmenti cromosomici troppo piccoli (microdelezioni/microduplicazioni) per poter essere rilevati all'esame convenzionale del cariotipo.
La possibilità di individuare una certa malattia genetica dipende dall'indicazione all'accertamento e dal tipo di test utilizzato. In assenza di indicazioni specifiche poste dal Genetista è inteso che sul liquido amniotico verrà effettuato **unicamente lo studio del cariotipo fetale convenzionale**.
Viene inoltre effettuato il **dosaggio dell'AFP** (Alfa Feto Proteina) il cui aumento può essere correlato alla presenza di alcuni malformazioni fetali (es. spina bifida).
In alcuni casi, **previa consulenza dello specialista in Malattie Infettive**, può essere ricercata la presenza di **agenti infettivi** (es. toxoplasma, citomegalovirus, ecc.).

Quali sono gli esami preliminari richiesti? E' prevista una particolare preparazione?

E' richiesto il gruppo sanguigno materno e un test di Coombs indiretto eseguito in gravidanza.
Nelle donne già immunizzate con test di Coombs indiretto positivo, l'amniocentesi potrebbe peggiorare l'immunizzazione.
Non è condivisa da tutti i Centri l'opportunità di eseguire lo screening infettivologico delle infezioni maggiori (HIV, epatite B e C) per la possibilità, peraltro non del tutto chiarita, che la procedura aumenti il rischio di trasmissione dell'infezione dal sangue materno al feto.
Le Linee Guida delle principali Società Scientifiche non raccomandano alcuna premedicazione farmacologica, quale ad esempio la profilassi antibiotica, di routine prima di eseguire il prelievo.

Come si effettua l'amniocentesi? Esistono dei casi in cui non è possibile effettuare l'esame?

L'amniocentesi si esegue previa adeguata preparazione di un campo sterile, mediante l'introduzione di un ago sottile attraverso la parete addominale materna fino ad oltrepassare la membrana del sacco amniotico, sotto continuo controllo ecografico. L'esame non è doloroso e la sensazione generalmente provocata è paragonabile a quella di una iniezione intramuscolare.

Il **successo del prelievo** è del 98% al 1° tentativo e del 99,8% ad un eventuale 2° tentativo. In rari casi può verificarsi la necessità di ripetere il prelievo per mancata crescita cellulare; la letteratura riporta una quota di fallimento dell'indagine citogenetica svolta in laboratorio pari allo 0.2%.

Quali sono i tempi di risposta e in quale laboratorio viene effettuata l'analisi?

L'esito dell'esame verrà comunicato non appena disponibile (circa 4 settimane dopo il prelievo; talvolta, per motivi tecnici, la risposta può richiedere tempi più lunghi).

L'analisi citogenetica e il dosaggio dell'AFP verranno effettuate presso un laboratorio esterno convenzionato.

Qual è l'accuratezza diagnostica e quali sono i limiti dell'amniocentesi?

L'**accuratezza diagnostica dell'analisi del cariotipo è considerata molto elevata**. Tuttavia, anche se molto rara, non è escludibile a priori la possibilità di un risultato **falsamente positivo** (test positivo ma feto privo di anomalie dei cromosomi) o **falsamente negativo** (test negativo ma feto con anomalia dei cromosomi in proporzione di un caso su 5.000). In rari casi (0.2-0.5%) il riscontro di mosaicismi (presenza contemporanea di cellule con cariotipi differenti) non consente di definire con esattezza il cariotipo del feto. In tali situazioni è opportuno eseguire una Consulenza Genetica.

Quali sono i rischi e le complicazioni dell'amniocentesi?

L'amniocentesi comporta un rischio aggiuntivo di **aborto spontaneo e/o di complicanze della gravidanza**, quali ad esempio la rottura delle membrane, dello **0.5-1%**. Tale quota può aumentare in presenza di specifiche condizioni di rischio.

In casi assolutamente eccezionali sono stati segnalati danni, anche molto gravi, alla madre e al feto, in relazione a complicanze di diversa natura (infettiva, ecc.): tali eventi, seppure possibili, di fatto sono estremamente rari. Il rischio di sepsi severa materna (grave infezione generalizzata) è stimato in meno di un caso su 1.000 procedure. Il **rischio di malformazioni fetali** è sovrapponibile a quello della popolazione generale qualora l'esame venga effettuato dopo la 15ª settimana compiuta di gravidanza.

Quali sono le alternative alle metodiche invasive (villocentesi/amniocentesi)?

Sono disponibili diverse **metodiche non invasive per lo screening** delle principali trisomie (Sindrome di Down, trisomia 13 e 18): le più diffuse sono il test combinato, il tritest e, più recentemente, la ricerca del DNA libero su plasma materno (cfDNA). Esse si basano su un esame ecografico e/o un prelievo di sangue alla madre. Tali test presentano l'indubbio **vantaggio di non essere invasivi ma lo svantaggio di esprimere una probabilità** e di essere gravati da un tasso di falsi positivi e falsi negativi.

Che cosa si può fare in caso di riscontro di una anomalia all'amniocentesi?

Le anomalie genetiche oggetto dell'esame sono attualmente prive di una terapia che ne possa rimuovere la causa: la donna può eventualmente procedere con una **richiesta di interruzione volontaria della gravidanza** (legge 194/1978).

Ospedale Ca' Foncello - Distretto Treviso
UOC Ginecologia e Ostetricia
UOS Diagnosi Prenatale ed Ecografia Ostetrica

CONSENSO

La sottoscritta _____ nata il _____
in riferimento all'esecuzione dell'AMNIOCENTESI per indicazione _____-___
dichiara di:

1) essere stata adeguatamente informata sullo scopo (**tipo di analisi prevista**), modalità di esecuzione, **rischi e complicazioni**, **accuratezza diagnostica e limiti** dell'AMNIOCENTESI.

2) aver compreso che, nel caso specifico, sono presenti le seguenti **condizioni di rischio aggiuntivo**:

- ☐ pregresse perdite ematiche genitali
- ☐ presenza di distacco amniocoriale
- ☐ utero fibromatoso ☐ _____

3) essere stata pienamente informata delle **alternative non invasive** all'AMNIOCENTESI, di cui sono stati discussi vantaggi, efficacia e limiti.

4) essere a conoscenza che **l'operatore può riservarsi la decisione di sospendere il prelievo** in funzione di condizioni di rischio che dovessero sopraggiungere durante la sua esecuzione.

5) aver letto, discusso e compreso quanto riportato nelle **"Informazioni prima di eseguire l'amniocentesi"**, aver avuto modo di porre domande e ricevere chiarimenti, aver valutato le alternative possibili e di aver avuto tempo sufficiente per riflettere sulla decisione, frutto di una scelta personale.

Esprime il proprio consenso e **CHIEDE** di essere sottoposta all'AMNIOCENTESI.

Data _____ Firma della paziente _____
Firma del medico _____
Firma del mediatore culturale _____

Dichiarazione post procedura

La sottoscritta dichiara di aver verificato la correttezza dei dati anagrafici riportati sulle provette contenenti il liquido prelevato.

Dichiara la propria disponibilità ad essere contattata, anche telefonicamente, per fornire i dati relativi all'esito della gravidanza.

Data _____ Firma della paziente _____

ALTRE INFORMAZIONI UTILI

La UOS di Diagnosi Prenatale dell'UOC di Ginecologia e Ostetricia dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso offre, su indicazione clinica,
i seguenti servizi:

Procedure diagnostiche invasive
Villocentesi (11-13 settimane)
Amniocentesi (15-17 settimane)

Prestazioni specialistiche di II livello
Studio morfologico precoce (12 settimane)
Ecografia "premorfologica"
Ecografia morfologica di II livello
Ecocardiografia fetale
Consulenze multidisciplinari

Presso l'U.O.C. di Neuroradiologia dello stesso presidio ospedaliero è possibile eseguire esami di **Risonanza Magnetica fetale** con successiva discussione interdisciplinare.
Inoltre, in relazione alle varie specifiche condizioni, più o meno complesse, vengono coinvolti **specialisti di altre discipline** *(genetica medica, neonatologia, chirurgia pediatrica, neurologia pediatrica, nefrologia pediatrica, ecc.)* per la **gestione multidisciplinare** e la presa in carico della coppia con diagnosi di malformazione fetale.

Un ulteriore momento utile a ricevere informazioni sui percorsi di Diagnosi Prenatale, esami disponibili con relative modalità di accesso e di esecuzione, è rappresentato dall'**incontro informativo collettivo/individuale proposto alle donne/coppie all'inizio della gravidanza**.
In tale occasione è possibile formulare domande e chiarire eventuali dubbi allo scopo di compiere scelte autonome e responsabili nel complesso mondo della Diagnosi Prenatale.

Bibliografia

Akolekar R, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling:
a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan;45(1):16-26. doi: 10.1002/uog.14636

Di Renzo CG, et al. Exanding the indications for cell-free DNA in the maternal circulation: clinical considerations and implications. Am J Obstet Gynecol 2019 Jan 11 doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.009

Gruppo di Lavoro Regionale Test Prenatali Non Invasivi (NIPT) 28.12.2015. Azienda Sanitaria e Sociale Regionale. Regione Emilia Romagna

ISS Linee Guida Gravidanza Fisiologica 2011

ISS Linee Guida Maggio 2015. Screening prenatale
non invasivo basato sul DNA

Linee Guida RCOG 2010 update 2017. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling

Raccomandazioni congiunte SIGU-SIEOG sull'uso degli array in diagnosi prenatale. Maggio 2017

Salomon L.J. et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: sistematic review of literature and updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol.2019 Oct.54 (4): 442-451. doi 10.1002/uog.20353

SIEOG Linee Guida 2015

SIGU Febbraio 2014. Documento di indirizzo sull'impiego di indagini prenatali non invasive

Siti Web utili

http://www.aulss2.veneto.it
area ospedale di Treviso-reparto Ginecologia e Ostetricia

http://www.sieog.it

http://www.sigu.net

http://www.salute.gov.it

COME RAGGIUNGERCI

in auto

uscita Treviso Sud autostrada A27

Ospedale Ca' Foncello - Treviso - piazza Ospedale 1

in treno

dalla stazione ferroviaria autobus 1

Sala Convegni

area A (arancione) direzione ascensore 23

Ginecologia Ostetricia - ambulatori

Diagnosi Prenatale

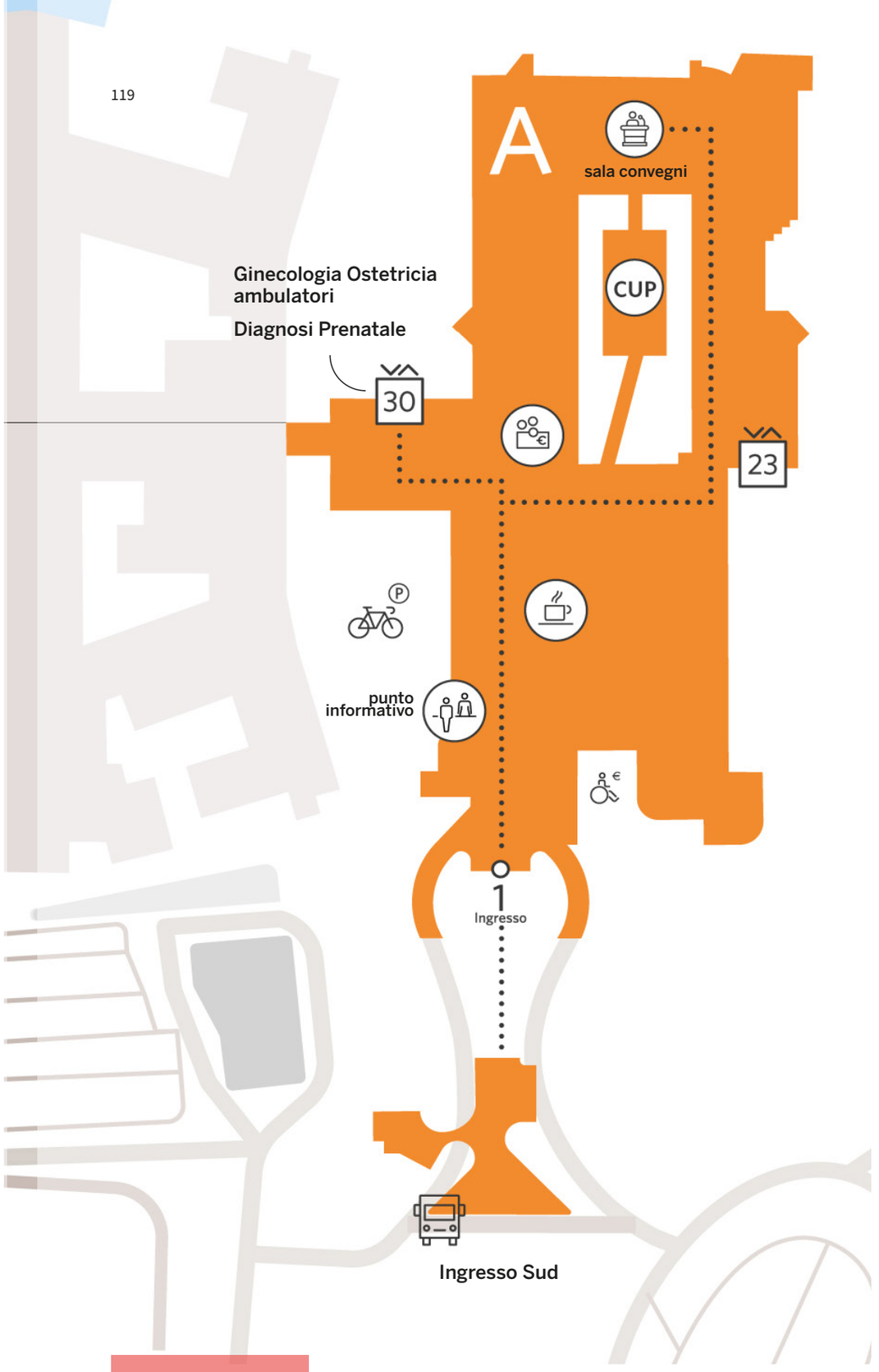
area A (arancione) ascensore 30 - piano 4

per prenotazioni ecografie di II livello

tel 0422 322352 (lunedì-venerdì ore 8.00-12.30)

per prenotazioni villocentesi e amniocentesi

tel 0422 328242 (lunedì e mercoledì ore 8.00-12.30)



REGIONE DEL VENETO

ULSS2 MARCA TREVIGIANA

Dipartimento Materno Infantile

aggiornato a Gennao 2021