

LA DIAGNOSI PRENATALE

– A cosa serve la diagnosi prenatale?

- Lo scopo della diagnosi prenatale (DP) è quello di offrire ai genitori e al medico le migliori informazioni possibili sui rischi di dare alla luce un bambino affetto da un'anomalia congenita o da una malattia genetica.
- **Quali sono le diverse tecniche di DP?**
- Fondamentalmente, possiamo dividere le tecniche di DP in due tipi: quelle **invasive** e quelle non **invasive**.
- Si dice non invasiva una tecnica che permette di analizzare il feto "dall'esterno", senza rischi di alterazioni o danni per la madre o per il nascituro.
La tecnica di DP non invasiva più comune è **l'ecografia**.
- Si dice invasiva una tecnica di DP che comporta la penetrazione nella cavità uterina. Le tecniche di DP invasive più utilizzate sono **l'amniocentesi**, il **prelievo dei villi coriali**, e la **funicolocentesi**. Non si tratta di tecniche di analisi, ma di procedure di prelievo. Queste 3 tecniche servono infatti a prelevare cellule, liquidi o tessuti biologici del feto. Lo stesso prelievo verrà poi analizzato attraverso 3 tecniche di analisi: tecniche biochimiche, citogenetiche e molecolari

Che cos'è l'ecografia?

- L'esame ecografico si basa sulla riflessione di particolari onde sonore chiamate ultrasuoni da parte dei tessuti. Questo permette di avere un'immagine dell'interno dell'utero e del feto. L'ecografia fornisce molte informazioni sul decorso della gravidanza e sullo stato del feto, come ad esempio:
 - **la localizzazione intra-uterina o extra-uterina della gravidanza**
 - **l'eventuale presenza di gemelli**
 - **l'epoca di gravidanza**
 - **la crescita, la posizione e la vitalità del feto**
 - **lo stato della placenta**
 - **il sesso del feto**
 - **la presenza di malformazioni fetali**
 - **lo stato del liquido amniotico**
 - **la presenza di alcune anomalie cromosomiche**
- Per la sua utilità e innocuità, l'esame ecografico è ormai praticato a scopo preventivo su tutte le gestanti e a diverse epoche della gravidanza. L'ecografia può indicare la presenza di alcune malattie come la **neuralgia**, attraverso alcuni segni particolari visibili nel feto, come lo spessore della plica nucale.

LE TECNICHE INVASIVE DI PRELIEVO: AMNIOCENTESI

- **Che cos'è l'amniocentesi?**
- L'amniocentesi consiste nel prelievo, attraverso un ago, di liquido amniotico, cioè del liquido che circonda il feto all'interno dell'utero. L'ago viene introdotto di solito attraverso l'addome, e l'operazione è guidata attraverso un'ecografo, che evita di procurare danni al feto o alla madre.
 - Nel liquido amniotico si trovano alcune **cellule** fetali (chiamate *amniociti*), che vengono prelevate ed utilizzate per le analisi citogenetiche e/o molecolari.
 - Oltre alle cellule, l'esame del liquido amniotico può dare importanti indicazioni sulla presenza di malattie genetiche.

Una proteina del liquido amniotico che viene frequentemente misurata è l' **alfa-feto-proteina** (AFP), prodotta dal feto.

Quando il valore di AFP è elevato, può indicare la possibilità di malformazioni fetali, come difetti del tubo neurale (spina bifida, anencefalia o meningocele), difetti della parete addominale e altri.
 - L'amniocentesi *non* è un procedimento doloroso (più o meno come una normale puntura), è veloce e si pratica senza anestesia.
 - L'amniocentesi si può praticare a partire dalla 15a-16a settimana di gravidanza.
 - Come tutte le procedure invasive, l'amniocentesi presenta una certa percentuale di rischio di aborto, calcolata intorno allo *0.5 per cento* (se praticata da personale esperto e ben attrezzato).
- Per questo rischio- oltre che per il costo - l'amniocentesi non viene praticata di routine su tutte le madri, ma solo nei casi considerati a rischio.

Che cos'è il prelievo dei villi coriali?

- E' una procedura che consiste nel prelievo di un minuscolo frammento di tessuto dalla placenta (o meglio dal *corion*, la parte di placenta che "appartiene" al feto).
Il prelievo avviene per via *transcervicale* (cioè attraverso la cervice uterina) o per via *transaddominale* (come l'amniocentesi), a secondo della posizione della placenta. Le cellule fetali ottenute con il prelievo vengono poi utilizzate per le indagini citogenetiche e/o molecolari.
- **Quali sono i pro e i contro del prelievo dei villi coriali rispetto all'amniocentesi?**
 - **Vantaggi:** Rispetto all'amniocentesi, il prelievo dei villi coriali offre il vantaggio di poter essere effettuato più precocemente (intorno alla 10a-12a settimana di gravidanza).
 - **Svantaggi:** il prelievo dei villi coriali presenta un rischio più elevato di aborto: *circa il 2 per cento*. Inoltre, dato che non viene prelevato liquido amniotico, non è possibile effettuare indagini biochimiche sul liquido.
- **Quando si preferisce il prelievo dei villi coriali rispetto all'amniocentesi?**
- Generalmente, il prelievo dei villi coriali si utilizza quando si stima che esista un rischio di malformazioni o malattie genetiche elevato. Questo perchè, pur essendo più rischioso, il prelievo dei villi coriali permette una diagnosi più precoce.
- **Che cos'è la funicolocentesi?**
Consiste nel prelievo di sangue fetale dal cordone ombelicale. Si pratica per la diagnosi di alcune malattie ereditarie del sangue.

LE TECNICHE DI ANALISI

- **Che cosa sono le tecniche citogenetiche?**

Si tratta di tecniche diagnostiche che permettono di stabilire il numero e alcune caratteristiche dei cromosomi di un individuo. Per la diagnosi prenatale si analizzano i cromosomi contenuti nelle cellule fetali prelevate dal liquido amniotico o dai villi coriali. I cromosomi sono visibili al microscopio dopo che i preparati sono stati trattati con particolari procedure.

- **A cosa servono gli esami citogenetici?**

Le indagini citogenetiche permettono di stabilire se esistono *aberrazioni cromosomiche*, cioè anomalie nel numero e nella struttura dei cromosomi. Ad esempio, l'analisi citogenetica stabilisce con sicurezza il feto è affetto da Sindrome di Down (in cui è presente un cromosoma 21 in più).

- **Che cosa sono le tecniche di indagine molecolare?**

Si tratta di tecniche diagnostiche che permettono di mettere in evidenza le anomalie genetiche studiando direttamente il DNA. Permettono di diagnosticare tutte le alterazioni genetiche conosciute, altrimenti invisibili all'esame citogenetico. La maggior parte delle alterazioni, infatti, è talmente piccola da non causare nessuna modificazione visibile nella struttura dei cromosomi. Per fare ciò esistono oggi varie tecniche, alcune delle quali talmente sensibili da permettere l'analisi di campioni piccolissimi.

La diagnosi molecolare di una malattia è possibile solo se si conoscono le alterazioni genetiche che la causano: si può così analizzare il DNA alla ricerca di queste alterazioni. A volte per la diagnosi è necessario analizzare anche altri componenti della famiglia, soprattutto se affetti dalla malattia.

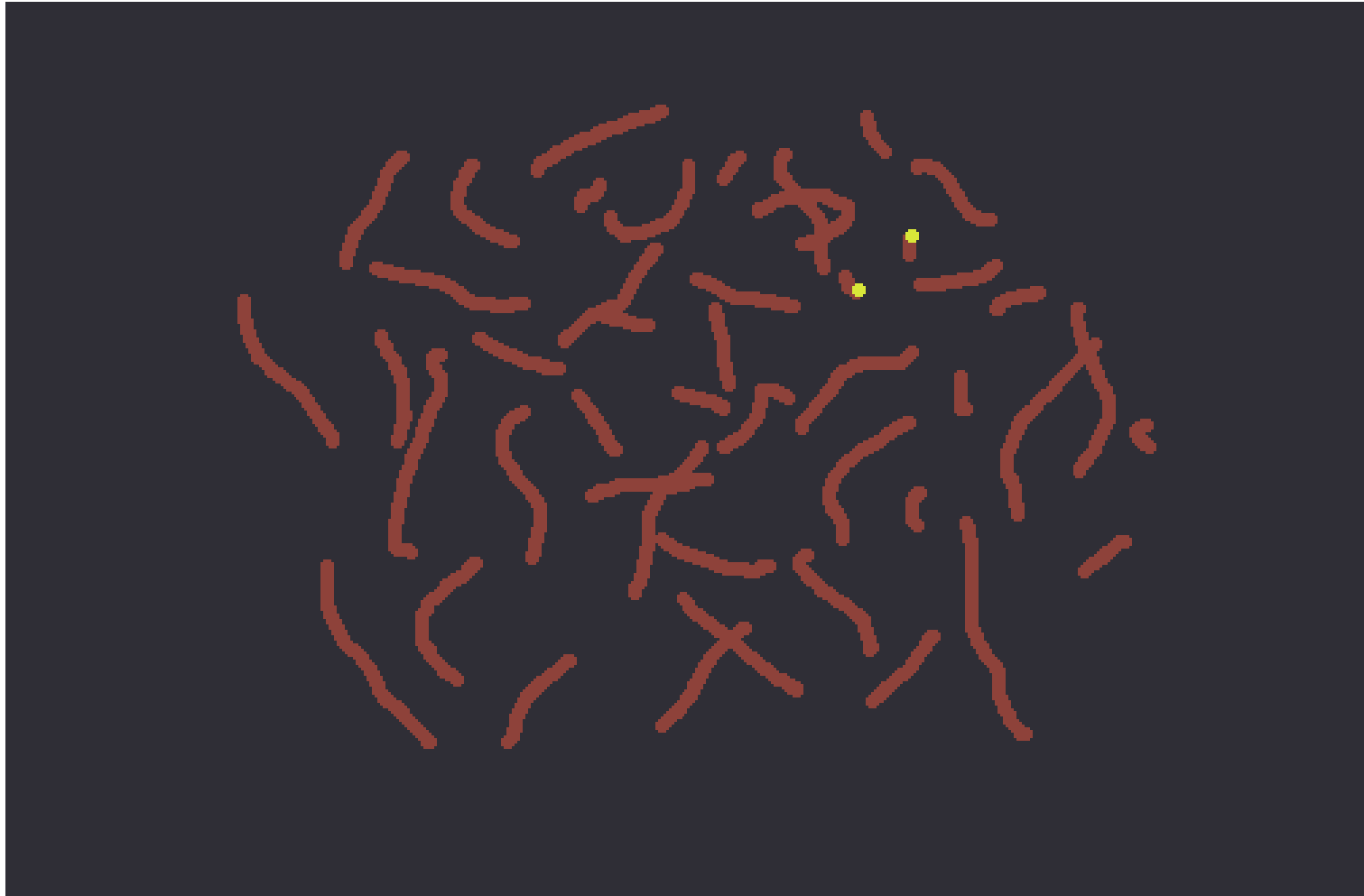
Alcuni limiti della DP

- -Deve essere chiaro che la DP non può stabilire se il nascituro sarà *sano in senso assoluto*, ma può stabilire se sia o meno portatore di una *determinata alterazione genetica*.
- -Anche se per moltissime malattie la DP offre un responso certo, per alcune la DP non è accurata al 100 per cento, e la risposta può essere rappresentata da una probabilità percentuale. Questo non è un limite specifico della DP, ma dipende dal grado di accuratezza che offre l'analisi genetica per quella malattia.
- -Spesso la stessa anomalia genetica può avere effetti molto diversi da un individuo all'altro. Alcune malattie possono presentarsi in forma più o meno grave, oppure avere un'età di esordio variabile.
In questi casi la DP è in grado di identificare l'anomalia genetica ma *non può* predire se il nascituro svilupperà la malattia in forma lieve o grave, né prevedere l'età di esordio.
- E' quindi dovere dello specialista e del consulente genetico informare i genitori sull'accuratezza della diagnosi nel caso specifico.

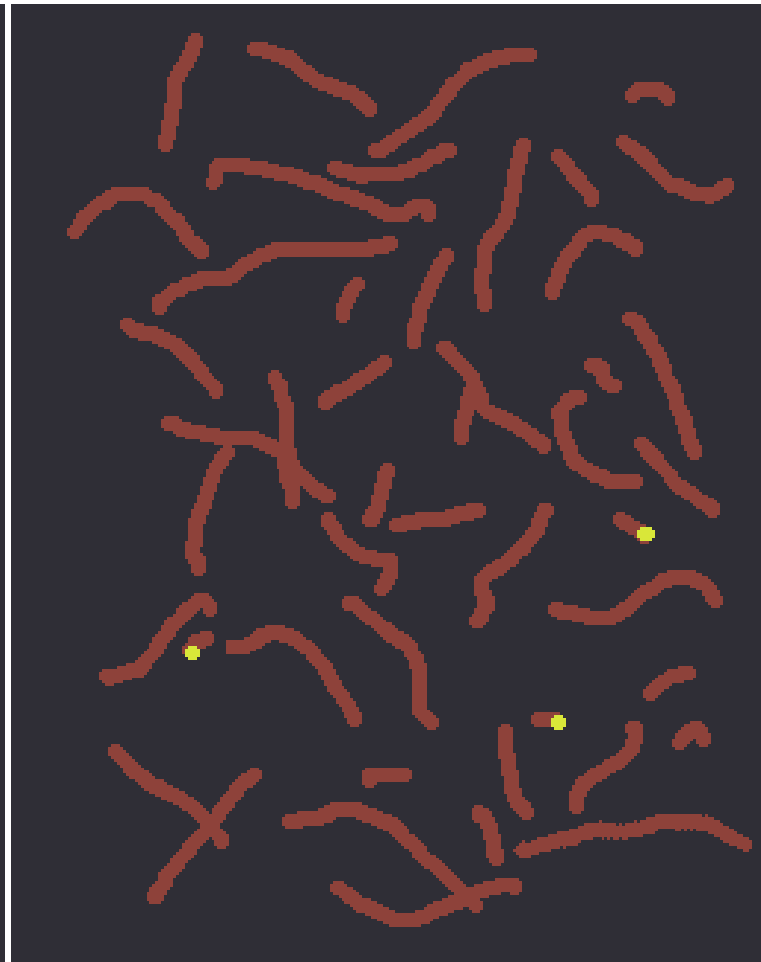
Quali benefici può offrire La DP al nascituro?

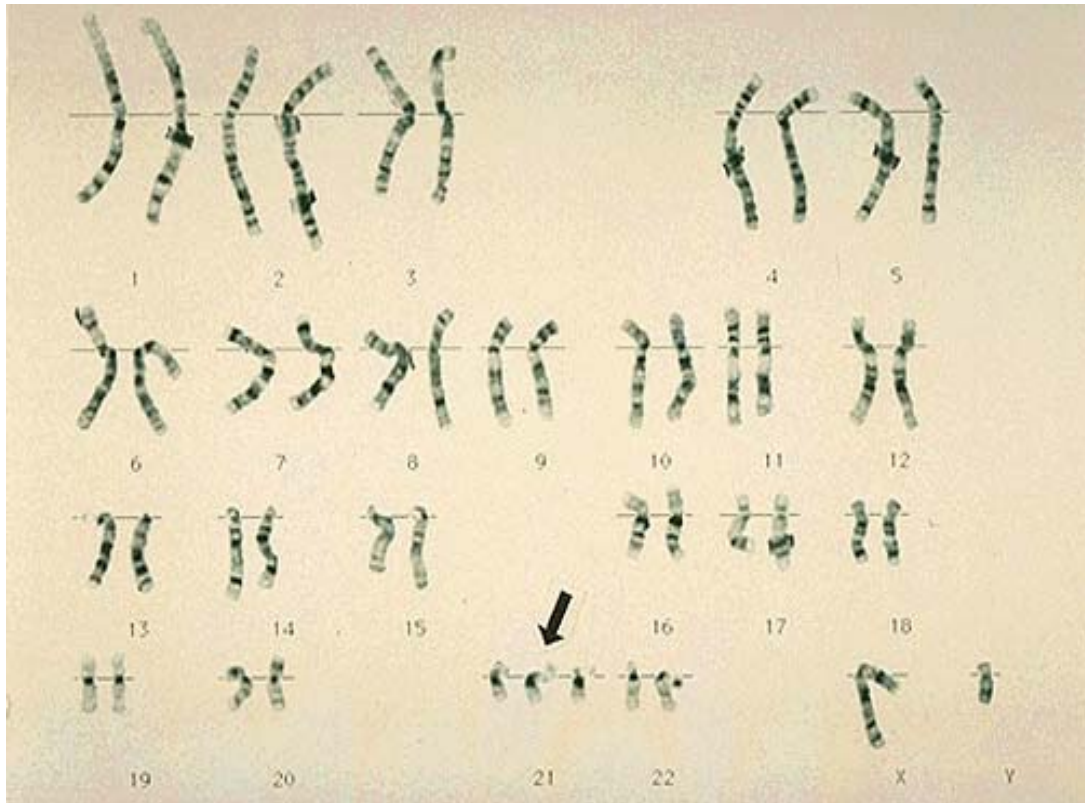
- Le tecniche di tipo invasivo comportano una percentuale-anche se piccola- di rischio abortivo. *In alcuni casi* questo rischio è trascurabile rispetto agli enormi benefici che una DP offre per al nascituro. Ad esempio:
- -Alcune malattie genetiche sono **curabili se diagnosticate precocemente**. Già da oggi, e si spera sempre di più in futuro, per alcune gravi malattie genetiche è importante una diagnosi precoce, che permette di instaurare una terapia. Un esempio è offerto dalla SCID, una grave immunodeficienza che si può curare con il trapianto in utero.
- - Per alcune malattie, una DP permette in ogni caso di **pianificare** una serie di interventi importanti, prima e dopo la nascita;
- Quindi anche **chi non contempla** l'aborto come opzione -per motivi personali o di fede- **ha motivi validi** per rivolgersi ad uno specialista o al consulente genetico, che li aiuterà a stabilire il rapporto rischio-beneficio della DP nel loro caso specifico.

**DIAGNOSI PRENATALE DI TRISOMIA 21 MEDIANTE FISH (DUE SONDE
ALFOIDI, SPECIFICHE PER IL CENTROMERO DEL CROMOSOMA 21)
CARIOTIPO NORMALE**



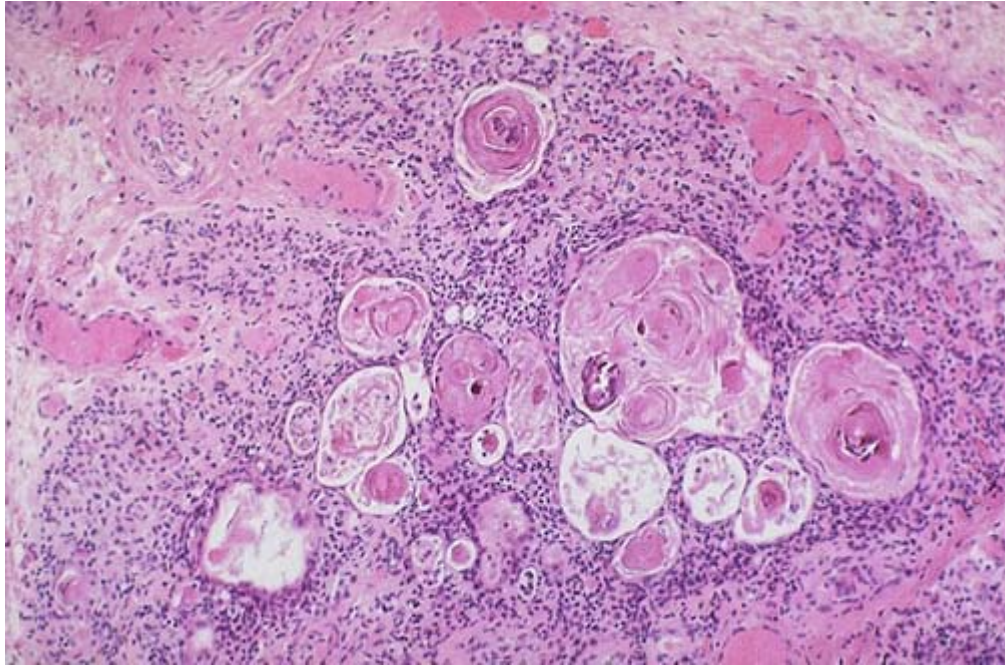
**DIAGNOSI PRENATALE DI TRISOMIA 21 MEDIANTE FISH (DUE SONDE ALFOIDI, SPECIFICHE PER IL CENTROMERO DEL CROMOSOMA 21)
TRE SEGNALI FLUORESCENTI: SINDROME DI DOWN**



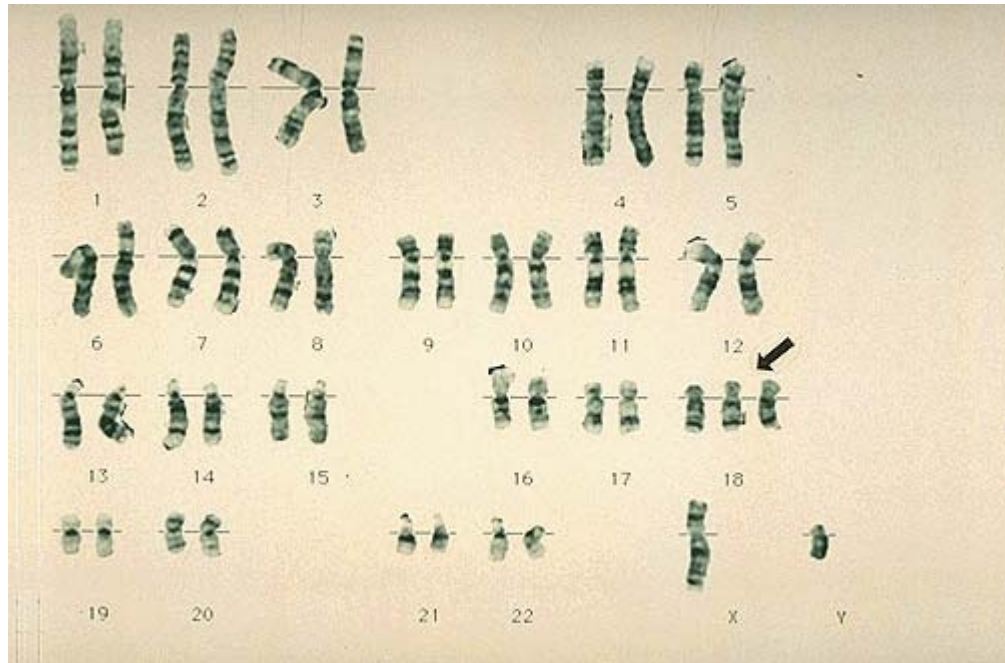


TRISOMIA 21
SINDROME DI DOWN

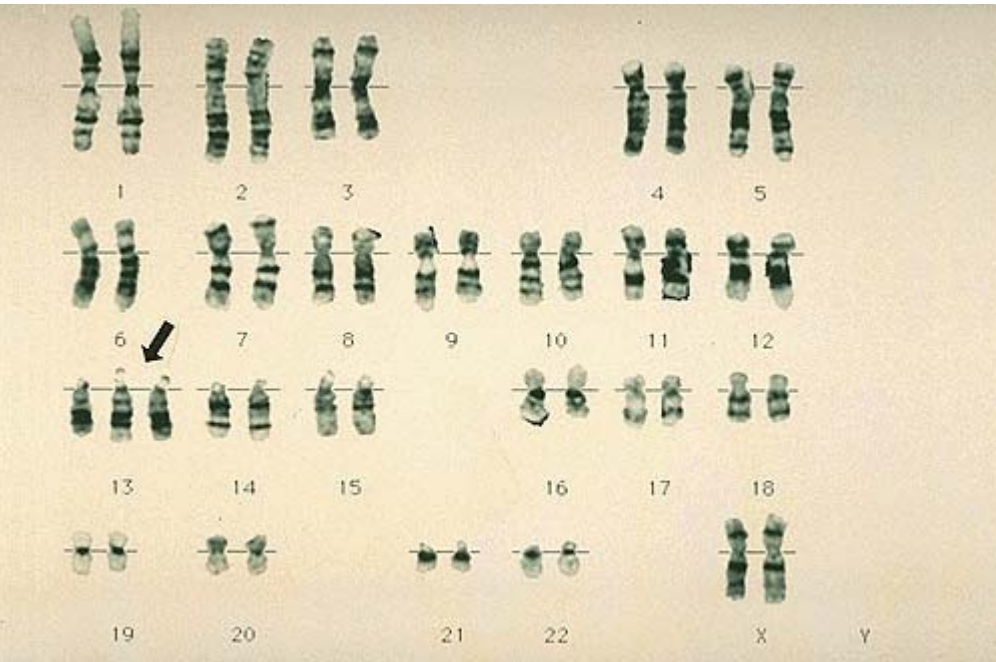




There are few microscopic findings characteristic for Down syndrome. One seen here in thymus is enlarged cystic Hassall's corpuscles. The depletion of lymphocytes seen here represents the T-cell depletion leading to immunodeficiency that may be present with Down syndrome.



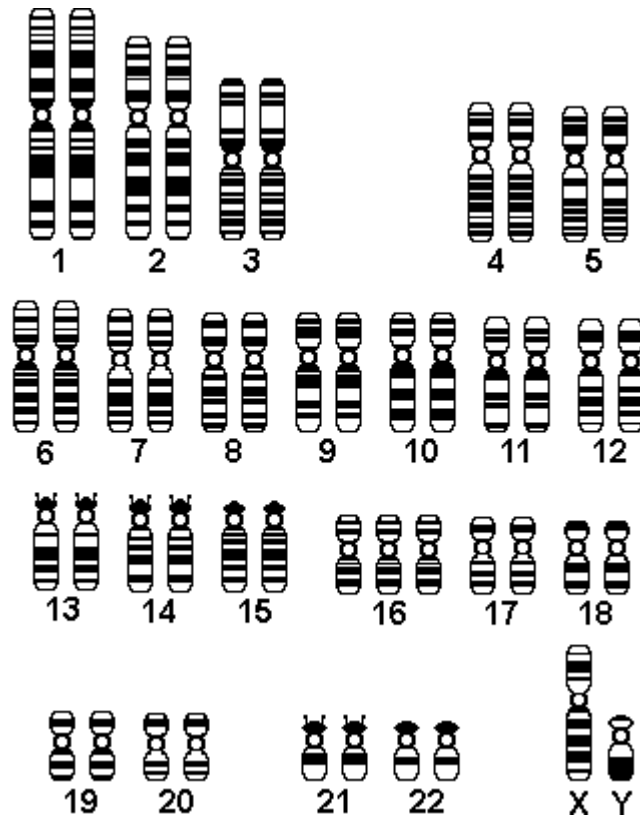
Chromosome analysis reveals this 47, XY, +18 karyotype in a case of trisomy 18 (Edward's syndrome).



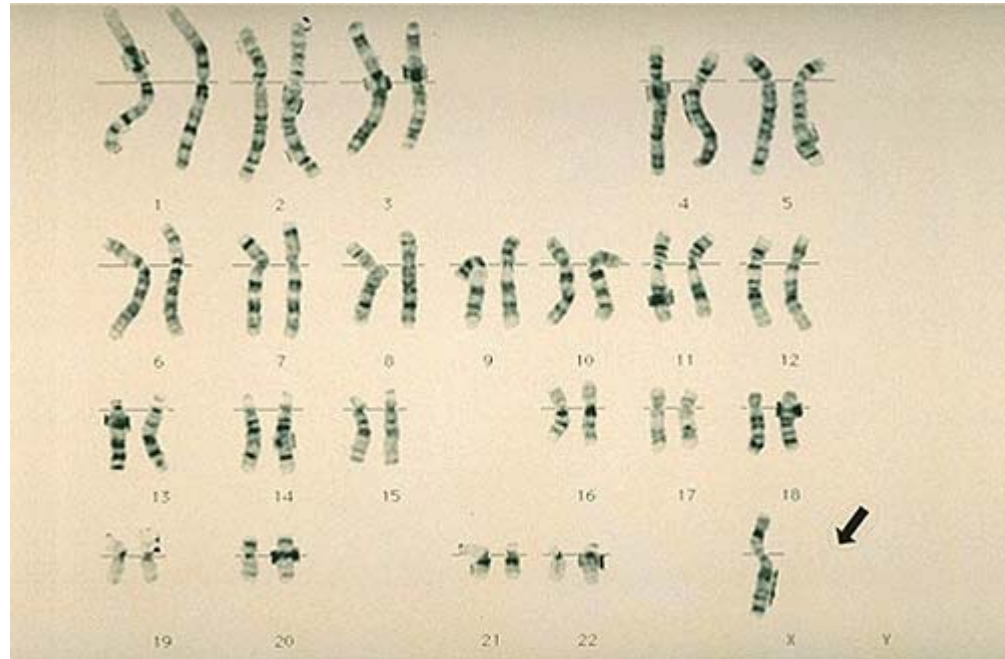
POLIDACTYLIA



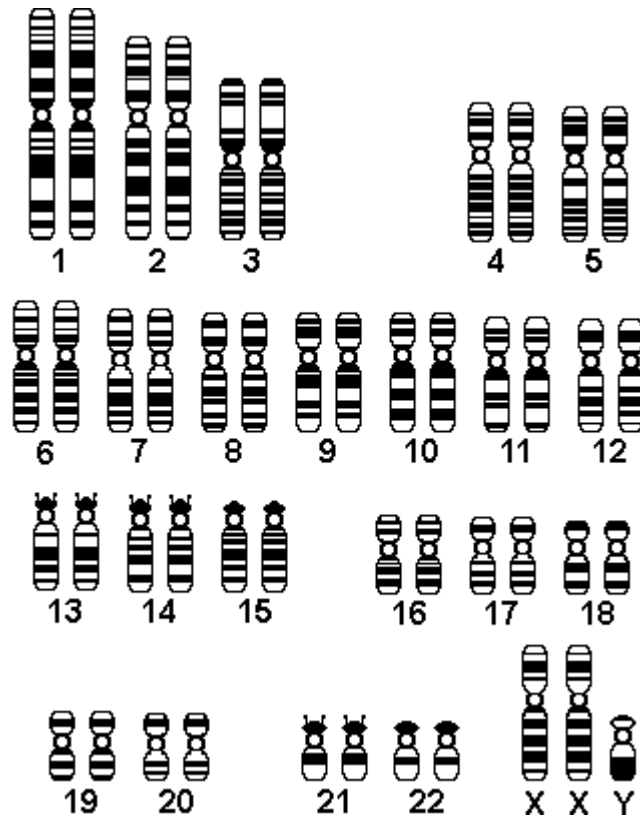
This 47, XX, +13 karyotype is typical for trisomy 13 (Patau's syndrome).



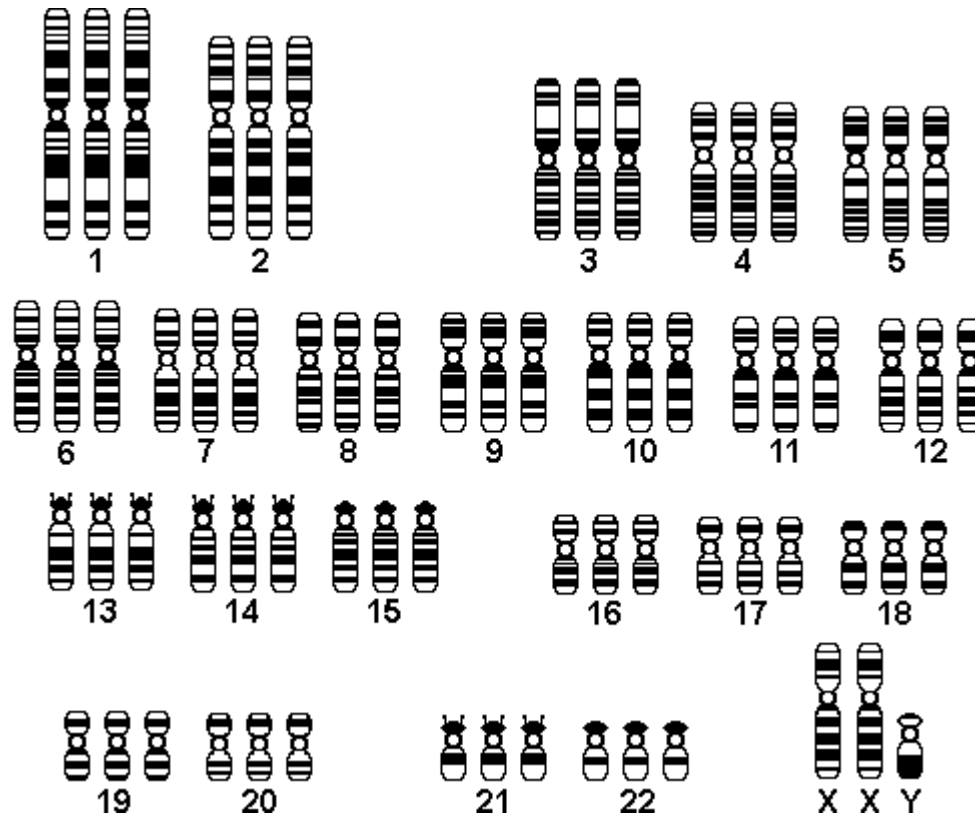
Trisomy 16 is one of the most common chromosomal abnormalities, but the affected embryos or fetuses NEVER survive past the first trimester. Many first trimester fetuses are lost in this fashion (many are "silent" abortions).



CARIOTIPO TURNER 45 X,0



In Klinefelter's syndrome, there is an extra X chromosome, as shown here, with a 47, XXY karyotype. A non-dysjunctional event in meiosis (maternal or paternal) left two X chromosomes in an ovum or a sperm. Affected males are usually normal, though they may be tall and have small testes. Infertility results from absent sperm. About half have gynecomastia. About 10% of cases are mosaics and are less affected.



This is Triploidy, which occurs when there is double fertilization of an ovum (dispermy).

The result may be 69, XXX or 69, XXY or 69, XYY. The extra set of paternal chromosomes predisposes to formation of a partial mole, features of which may or may not be grossly or microscopically apparent.