

Esami per lo screening e la diagnosi delle patologie cromosomiche fetali

La domanda che ogni donna in gravidanza rivolge al proprio ginecologo e' quali esami eseguire per essere certi che il proprio bambino nascerà sano.

Personalmente rispondo che purtroppo nonostante gli incredibili passi avanti eseguiti dalla medicina particolarmente nell' ambito dell' ostetricia, si possono escludere le principali patologie , ma non ce' nessun esame che risponda in modo completo a questa richiesta.

Da un lato infatti esistono le ecografie sempre piu' tecnologiche in tre e quattro dimensioni, che consentono di studiare al meglio l' anatomia dei feti, riuscendo spesso a rilevare anche piccole Malformazioni che interessano i principali organi.

Dall' altro lato abbiamo gli esami che servono a scrinare le principali patologie cromosomiche o a confermarle con certezza.

Restano fuori dalle possibilita' diagnostiche le patologie che riguardano la funzionalita' degli organi ed alcune patologie genetiche , anche se per le principali sindromi genetiche si stanno perfezionando degli esami diagnostici da eseguire in associazione all' amniocentesi altra domanda che le donne rivolgono al ginecologo e' quale esame gli consigliamo di eseguire per cercare di individuare l' eventuale presenza di anomalie cromosomiche nell' embrione che portano in Grembo.

Anche qui, io preferisco spiegare quali sono gli esami che si possono eseguire e quali sono i vantaggi e gli svantaggi di ogni tipo di accertamento, lasciando alla coppia la scelta.

Prima di parlare degli esami che si possono eseguire preferisco spiegare che la diagnosi certa della presenza di una patologia cromosomica serve solo nel caso che la coppia voglia eseguire un aborto terapeutico, per interrompere la gravidanza , non esistendo ancora la possibilita' di eseguire terapie in utero dei feti affetti da patologie cromosomiche.

Quindi e' abbastanza chiaro che se la coppia ha intenzione, nel caso di una diagnosi positiva, di proseguire la gravidanza , e' inutile e comunque rischioso, che esegua accertamenti invasivi sul feto. Spiego poi alle coppie quali sono le principali patologie cromosomiche che possono rilevarsi nei feti:

Sindrome di down : e' un disordine genetico caratterizzato dalla presenza di 3 cromosomi 21 anziche' due, che puo' causare ritardo mentale e malformazioni che interessano fondamentalmente gli apparati cardiocircolatorio e digerente e tendenza a degenerazione anticipata del sistema nervoso simile alla demenza senile, che si verifica spesso dopo i 35 anni di eta'.

La frequenza media di questa patologia e' di un caso su 800 gravidanze, ma varia molto in base all' eta' materna si va infatti da una frequenza di uno su circa 2000 a 20 anni per arrivare a 1 su 55 oltre i 40 anni.

Trisomia 18: e' un disordine genetico caratterizzato dalla presenza di tre cromosomi 18, ha una frequenza abbastanza bassa, circa 1:5000 nati vivi, e provoca grave ritardo mentale e raramente i bimbi vivono oltre l' anno di vita.

Bi test o dual test o ultrascreen

Veniamo ora agli esami diagnostici che ci consentono di sospettare o di accertare con sicurezza la presenza di queste patologie.

Da un lato abbiamo gli esami così detti di screening.

Il grosso vantaggio di questi accertamenti è la non invasività degli stessi, il limite è che essendo accertamenti di screening gli esami non ci diranno con certezza se l'embrione è sano da un punto di vista cromosomico o affetto da qualche sindrome, ma ci diranno quale è la probabilità statistica che il feto possa essere patologico.

Ovviamente minore è questo valore maggiore è la probabilità che tutto vada per il meglio, ad esempio con un risultato finale che indica un rischio di 1:8880 significa che l'embrione ha 8879 probabilità di essere sano e una di essere affetto da patologia, o come dico alle mie pazienti, la gravida dovrebbe avere, nelle medesime condizioni di età e di marker rilevati 8880 gravidanze per avere un bimbo affetto da patologia cromosomica).

Questi esami di screening vanno quindi eseguiti da quelle coppie che si accontentano di un esame probabilistico, che non cercano il risultato zero, e che comunque non vogliono correre il rischio seppur basso (circa 1 su cento) di andare incontro ad un aborto provocato da un esame invasivo.

Va inoltre ricordato che siccome questi esami tengono comunque conto dell'età materna nel calcolo del rischio finale, ha poco senso eseguirli quando l'età materna è vicina o supera i 40 anni perché non consentono in queste condizioni di ridurre in modo significativo il rischio iniziale posseduto dalla donna.

Per questa ragione alla coppia va spiegato che questi esami in caso di risultato negativo (rischio basso) non richiederebbero ulteriori accertamenti, in caso di rischio alto (ad esempio uno su 15) il Potenziale rischio va confermato, con l'esecuzione di un accertamento invasivo conclusivo.

L'esame ormai più utilizzato in questo ambito di screening è un esame che a secondo dei laboratori si chiama bi-test o ultra screen o dual test, che possiede un attendibilità superiore al 90% a fronte di un costo relativamente limitato e ad assenza di rischi.

Questa valutazione statistica viene calcolata tra la 11 e la 14 settimana di amenorrea (con un crl compreso tra 44 e 86 mm.) Tenendo conto di 3 fattori:

***età materna** (rappresenta comunque il principale fattore di rischio per la trisomia 21)

***la misura della plica nucale o translucenza nucale** (la distanza esistente nell'embrione tra cute e colonna vertebrale cervicale) rapportata alla settimana di gravidanza calcolata tramite il crl Embrionale (lunghezza tra testa e sedere dell'embrione).

L'rischio di essere di fronte ad un feto affetto da sindrome di down aumenta all'aumentare di questo valore, diventando critico sopra il valore dei 3 mm.

***i valori di due sostanze prelevate nel sangue materno free beta hcg**

E papp-a (plasma proteina a associata alla gravidanza). Nella maggior parte delle gravidanze affette da patologie cromosomiche questi valori risultano alterati. Come detto in precedenza questo esame di screening statistico consente di individuare l'80-90% dei feti affetti da patologie Cromosomiche.

L'esame infatti consente di avere un valore di rischio iniziale legato alla sola età materna, e un rischio finale che tiene conto di tutti e tre i parametri considerati. Quando il rischio finale è maggiore di 1:300 (quindi da 1:299 in giù) il test si considera positivo e quindi si

Consiglia alla coppia di proseguire gli accertamenti con un esame invasivo (amniocentesi o villocentesi). In questo caso anche le coppie in cui la madre ha un'età inferiore ai 36

Anni, possono eseguire l'amniocentesi gratuitamente a carico del ssn.

Va comunque ricordato alla coppia che un valore anche di un rischio ricalcolato di 1:100 pur rendendo il test positivo, non significa che l'embrione è sicuramente affetto da patologia cromosomica, ma significa solamente che il rischio finale, rispetto a quello iniziale è decisamente più alto e colloca la coppia allo stesso livello di una di età superiore e quindi comporta la necessità di eseguire un esame di conferma (amniocentesi o villocentesi) per confermare o escludere questo rischio.

Il risultato dell'esame può essere modificato da alcuni parametri (peso, razza della donna, fumo di sigarette, assunzione di contraccettivi nei 12 mesi precedenti la gravidanza, diabete insulino dipendente o precedenti gravidanze con feti affetti da patologie cromosomiche) per questa ragione al momento di eseguire l'esame viene eseguita un'attenta raccolta dell'anamnesi della paziente.

Prima dell'esame viene anche raccolta la firma della mamma per il consenso informato, che in questo caso non riguarda l'invasività dell'esame, ma il fatto che la paziente è a conoscenza dei limiti diagnostici dello stesso.

Triplo test

Oltre a questo accertamento di screening ne veniva utilizzato fino a qualche anno fa un altro, chiamato triplo test, che si esegue dopo la 15 settimana di amenorrea e che consiste in un'elaborazione del rischio, utilizzando sempre l'età materna, le settimane di gravidanza calcolate tramite il dbp (diametro biparietale della testa) e i valori di tre sostanze prelevate dal sangue materno con un prelievo venoso (alfafetoproteina – estriolo non coniugato – gonadotropinacorionica). Come per il bitest l'elaborazione dei risultati permette di ottenere un rischio iniziale legato solo all'età materna e un rischio finale ottenuto dall'elaborazione di tutti i dati.

Attualmente l'esame è meno utilizzato, perché permette di evidenziare circa solo il 60% delle gravidanze con feti patologici, e presenta rispetto al bi test una maggior percentuale di falsi positivi (i casi in cui apparentemente il feto presenta un rischio aumentato, ma poi in realtà è assolutamente sano).

Amniocentesi

Dopo aver parlato dei possibili esami di screening, possiamo ad esaminare gli esami che consentono una diagnosi certa, ma che presentano una certa invasività. L'esame che fa parte di questo gruppo, ancora più utilizzato è l'amniocentesi.

Consiste in un prelievo di circa 20 cc. di liquido amniotico grazie ad un ago lungo e sottile che attraversa gli strati dell'addome della donna compresa la parete dell'utero e la placenta se questa è anteriore, ed arriva in cavità uterina.

Il tutto sotto guida ecografica, andando a pungere una zona dove non sia ovviamente presente il feto. L'esame in se dura al massimo un paio di minuti, ad essere lunga è la preparazione di tutto il materiale che deve essere rigorosamente fatto in asepsi. L'esame non richiede particolari preparazioni, è preferibile che la paziente non abbia appena fatto un pasto abbondantissimo, spesso viene proposta una terapia antibiotica da assumere dal giorno prima al giorno dopo l'esame.

Altri centri richiedono l'esecuzione di tamponi vaginali, che servono ad escludere la presenza di infezioni che possono aumentare il rischio di complicanze.

Prima dell' esame viene raccolto un consenso informato, per essere sicuri che la paziente abbia capito tutti i vantaggi e i rischi dell' esame stesso.

Precazionalmente la donna deve riposare tre giorni, compreso il giorno dell' esame.

Al momento dell' esame la donna deve avere con se l' esame del gruppo sanguigno in originale, perche' qualora il gruppo sanguigno sia negativo, e' necessario eseguire la profilassi con immunoglobuline anti d (un' iniezione intramuscolo).

Il liquido prelevato viene poi inviato ad un laboratorio dove viene coltivato per far crescere le cellule dell' embrione presenti all' interno del liquido amniotico stesso.

Sulle linee cellulari chem crescono viene poi eseguita la mappa cromosomica che permette di ottenere notizie certe sul sesso del nascituro e sull' eventuale presenza di anomalie di numero o di forma dei cromosomi.

A questo proposito va chiarito un dubbio che spesso le mamme hanno, come detto all' inizio non esiste un esame che ci da la certezza della salute assoluta dell' embrione.

In questo senso anche l' amniocentesi e' utilissima soprattutto alle donne avanti negli anni per escludere la presenza di patologie cromosomiche, ma non e' che un' amniocentesi negativa esclude qualsiasi patologia, teoricamnte infatti un feto potrebbe avere due teste e non avere patologie cromosomiche che l' amniocentesi puo' rilevare.

Scappano all' amniocentesi anche le patologie genetiche (quelle patologie in cui ad essere alterato non e' un intero cromosoma o una parte importante dello stesso , ma e' un gene o un gruppo di geni al suo interno).

Solo ultimamente infatti sono stati perfezionati per alcune delle malattie genetiche piu' importanti dei test eseguibili sempre sul liquido amniotico per la loro evidenziazione. Queste malattie sono: distrofia muscolare di duchenne, sordita' congenita, x fragile, fibrosi cistica.

I tempi di risposta dell' esame sono 2-3 giorni per una prima risposta parziale e 2-3 settimane per una risposta definitiva.

Qualora dall' amniocentesi risultasse con certezza la presenza di un' anomalia cromosomica o genetica grave, la paziente potra' effettuare entro la 23 settimana di gestazione (alcuni centri si sono Autoregolamentati riducendo a 22 settimane il limite per la possibilita' che l' embrione abortivo a 23 settimane possa sopravvivere e quindi debba essere rianimato) un aborto terapeutico con un Travaglio indotto farmacologicamente.

Dopo aver illustrato i vantaggi dell' amniocentesi passiamo ai limiti:

Rischio di abortivita' (tra lo 0.5 % e l 1% a secondo delle statistiche) uno 0.2 % di casi in cui l' esame non riesce ed infine i costi.

Il rischio di abortivita' di cui abbiamo parlato e che e' indipendente dalla capacita' dell' operatore, che in queste statistiche si considera ottimale, spesso e' dovuta o ad una amniosite (infezione del sacco amniotico che provoca dilatazione del collo dell' utero e successivo aborto per parto pretermine) o ad uno scatenamento del travaglio che provoca comunque un aborto.

Secondo punto dolente e' il costo dell' esame : in strutture private da circa 800.00 euro in su.

L' esame puo' essere anche svolto a carico del sistema sanitario nazionale (ssn) ma solo in presenza di casi documentati di patologia in famiglia o nel caso la donna abbia gia' compiuto 35 anni al momento di eseguire l' amniocentesi.

Ultima possibilita' per eseguire gratuitamnte l' amniocentesi e' un risultato di rischio superiore ad uno a 300 negli esami di screening (bi test o triplo test).

Va inoltre ricordato che per eseguire l' amniocentesi in una struttura pubblica va prima effettuata una visita di consulenza genetica, in cui verranno spiegate alla donna tutti i punti che Abbiamo affrontato finora.

Va ricordato infine che non e' possibile eseguire ,neanche pagando un supplemento a parte, gli esami di diagnostica genetica se l' esame viene eseguito con il ssn.

Villocentesi

Un esame alternativo all' amniocentesi, e che ultimamente sta diventando di moda e' il prelievo dei villi coriali o villocentesi.

Il principale vantaggio di quest' esame e la possibilita' di eseguirlo piu' precocemente rispetto all' amniocentesi, si effettua infatti dopo la decima settimana.

Cio' consente in caso di risultato definitivo positivo per cromosomopatie ottenuto entro le 12 settimane e 6 giorni di amenorrea di eseguire l' aborto terapeutico con raschiamento in Sedazione.

L' esame consiste in un prelievo di villi coriali della placenta eseguito con ago per via transaddominale .

Secondo alcune statistiche il rischio di abortivita' sarebbe maggiore rispetto a quello dell' amniocentesi, ma questo risultato che varia tra l' uno e il due % e' sfalsato secondo alcuni autori, dal fatto che comunque sono di piu' gli embrioni che abortiscono spontaneamente tra le 10 e le 13 settimane (quando si esegue la villocentesi) rispetto a quelli che abortiscono spontaneamente dopo la sedicesima settimana (quando si esegue l' amniocentesi) pertanto molti studiosi sostengono che correggendo il rischio con quelli che sarebbero comunque aborti

Spontanei anche nel caso che non si fosse effettuata la villocentesi il rischio tra i due esami invasivi e' sovrapponibile ed e' circa l' uno %.

Se la mamma e' rh negativa dovra' effettuare la profilassi con immunoglobuline anti d.

Il liquido prelevato viene poi inviato a laboratori specializzati, che coltivano i villi coriali per far crescere colonie di cellule. Il risultato provvisorio dell' esame si ha in due-tre giorni quello definitivo in circa due settimane.

In un 1 % dei casi l'esame da come risultato un mosaicismo (esistono diverse linee cellulari con corredi cromosomici diversi) in questi casi la diagnosi non puo' essere certa e andra' effettuata piu' avanti un' amniocentesi di conferma.

Dopo l' esame come per l' amniocentesi la donna dovra' stare tre giorni a riposo.