

La predizione scientifica e la tentazione della natura

Anche nel campo della diagnosi prenatale, la medicina predittiva favorisce una libera scelta. Ma sapere tutto non conduce di per sé a decidere più facilmente.

Gaia gode di un'opportunità sconosciuta alla zia: la possibilità di sapere in anticipo se il feto che porta in grembo è sano (e con la possibilità, il diritto a esercitarla). Il medico curante deve essere al suo fianco per spiegarle i limiti e il valore predittivo dei test disponibili, facendo sì che la scelta di farli sia messa in atto in modo autonomo e responsabile. Nello stesso tempo, va tutelato l'accesso alla correttezza clinica dell'esecuzione dei test: secondo i dati di un censimento del 2004 fatto dall'Istituto Mendel di Roma, negli ultimi 7 anni è più che raddoppiato il numero di test invasivi prenatali richiesti in Italia, mentre le analisi di genetica molecolare per lo screening prenatale, che erano 2.400 nel 1997, hanno ora superato le 20.000 l'anno.

A fronte di questo exploit, lo stesso istituto ha rilevato una diffusione preoccupante di centri, molti dei quali, soprattutto tra quelli privati, poco adeguati per fare tale tipo di indagini (Istituto Mendel 2002).

A causa degli alti costi, della specializzazione delle procedure diagnostiche e di prelievo e del rischio di abortività o di complicanze a esse legato, esiste consenso a livello internazionale a che la diagnosi prenatale invasiva venga riservata alle donne a rischio aumentato per patologie cromosomiche o geniche.

Secondo il Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie della Presidenza del consiglio dei ministri, tale rischio aumentato è di due tipi.

Procreativo a priori:

- età materna avanzata (da 35 anni in poi);
- precedente figlio affetto da patologia cromosomica o malformazione congenita;
- genitore portatore di anomalie cromosomiche strutturali.

Fetale, manifestato in gestazione:

- malformazioni all'esame ecografico, malattie infettive insorte in gravidanza;
- probabilità di 1/250 o maggiore che il feto sia affetto da sindrome di Down (o alcune altre aneuploidie) sulla base dei parametri biochimici valutati sul sangue materno o ecografici, attuati con specifici programmi regionali in centri individuati dalle singole Regioni e sottoposti a verifica continua della qualità. ▶▶▶

Sergio Cima
Occhio Clinico

Prenatal tests

Occhio Clinico 2007; 5: 11

Key words

Genetic defects; Prenatal diagnosis

Summary

It is generally agreed at international level that invasive prenatal diagnosis should be restricted to those women who are at a high risk of chromosome or gene pathologies. This is due to the high costs involved, the specificity of the diagnostic and sample-taking procedures, and the risk of abortion or complications related to obstetric procedures.

Extending the criteria for prenatal diagnosis beyond those recommended is contrary to economic sustainability, but above all to good clinical practice.

LA STORIA

Voglio una gravidanza sicura al cento per cento

Faccio il medico da più di vent'anni in un paese piccolo piccolo, dove ho visto crescere un'intera generazione: bimbi e bimbe di cui ho curato varicelle e faringiti (grazie alla carenza cronica di pediatri), cui ho prescritto per la prima volta il metodo contraccettivo, che ho visto sposare e procreare. Insomma, sono proprio uno di famiglia per molte famiglie.

Questo quadro idilliaco, alla Cronin, a volte ti affibbia, però, responsabilità pesanti da sopportare e ti obbliga a elargire consigli difficili.

Ieri, per esempio, è venuta a trovarmi una ragazza di 28 anni, in gravidanza: si chiama Gaia e ricordo che scherzavo con lei sul fatto che i suoi genitori avevano avuto una soffiata sul suo carattere prima della nascita, per darle un nome tanto azzeccato. Eppure, ieri qualcosa le spegneva il sorriso e il suo viso era un po' tirato, come fosse preoccupata degli esami che mi mostrava; è rimasta di nuovo incinta dopo due aborti spontanei e questa volta ha raggiunto felicemente la quindicesima settimana: «Non le ho mai detto che

mia zia ha avuto un Down prima dei trent'anni, nel 1978», ha confessato. «Con i miei precedenti d'aborto non vorrei fare l'amniocentesi se non si rende assolutamente necessaria e così mi hanno suggerito di fare il triplo test. Potrò stare tranquilla se questo esame mi darà un risultato negativo?». Vorrei rassicurarla dicendole che da millenni la natura (e non il medico) aiuta le donne a fare figli, ma capisco che ormai è troppo tardi: il diritto di sapere in anticipo si è trasformato per molte donne nel dovere morale di farlo.

ALFA FETO PROTEINA

BOX 1

L'alfa fetoproteina, che viene dosata nel sangue materno intorno alla 16ª settimana di gestazione, è in parte dovuta a produzione del fegato fetale. Le cause di un aumento sopra i valori di riferimento (diversi a seconda della settimana di gestazione), sono:

MATERNE

- patologie epatiche, da escludere se le transaminasi sono nella norma

FISIOLOGICHE

- gravidanza gemellare
- errata datazione

FETALI

- difetti del tubo neurale: anencefalia, spina bifida
- difetti della parete addominale: gastroschisi, onfalocele
- problemi renali: nefrosi congenita
- teratoma sacro-coccigeo

PLACENTARI:

- disfunzione placentare, cui consegue ritardo di crescita
- minaccia d'aborto

Anche le procedure di procreazione assistita per infertilità maschile comportano un aumentato rischio di anomalie cromosomiche. L'estensione delle indicazioni alla diagnosi prenatale al di fuori di quelle raccomandate contrasta con la sostenibilità economica, ma, soprattutto, con la buona pratica clinica (primum non nocere).

La Cassazione, con una sentenza emessa il 30 luglio 2004, ha stabilito l'obbligo di riportare nel consenso informato il livello d'esperienza e di competenza dell'operatore, nonché le specifiche sulle apparecchiature e i metodi in uso. Al di là dell'informazione al paziente per la firma del modulo di consenso, però, per indirizzare i futuri genitori ai test genetici in diagnosi prenatale è essenziale la consulenza di uno specialista in genetica medica pre e po-

st test, refertata per iscritto. La corretta valutazione dei rischi e dei benefici dei test genetici incontra la difficoltà di definirne le performance: sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo, prevalenza della patologia nella popolazione. Anche l'eterogeneità genetica e la penetranza sono condizioni che possono limitare il valore predittivo di un test genetico.

Metodi e complicanze

Per diagnosticare malattie genetiche o congenite in epoca prenatale, le tecniche di prelievo di campioni biologici fetali sono:

- amniocentesi;
- villocentesi;
- funicolocentesi (in casi particolari).

Con stime che variano a seconda dei centri, il tasso di aborti associato all'amniocentesi (dallo 0,5 all'1 per cento) è comunque minore di quello legato all'esecuzione della villocentesi (2-4 per cento); il vantaggio di quest'ultima è di poter essere fatta molto precocemente, anche se non prima della decima settimana di gestazione, e di essere l'esame d'elezione per il DNA.

Gli altri svantaggi della villocentesi sono: l'impossibilità di diagnosticare i difetti del tubo neurale; il maggior numero di mosaicismi osservati, che andrebbero poi ricontrollati con l'amniocentesi.

Per questo motivo è consuetudine indirizzare alla villocentesi le gravidanze ad alto rischio di anomalie fetali e all'amniocentesi quelle dove il rischio si limita alla primiparità attemperata (il margine di errore di questo esame varia tra lo 0,1 e lo 0,6 per cento, escluse le man-

TUTTA QUESTIONE DI CUT OFF

BOX 2

Sono state ipotizzate tre strategie di screening in grado di combinare efficienza, economicità, tempestività e accettabilità.

- **Integrata:** le informazioni ricavate dal test combinato del primo trimestre, sono trattenute fino alla disponibilità dell'esito del quadruplo test del secondo trimestre, fornendo alla donna un'unica stima del rischio per un unico cut off (per esempio 1:250).
- **Sequenziale:** se l'esito del test combinato del primo trimestre mostra un rischio superiore al cut off di 1:50, si of-

fre alla donna l'amniocentesi o la villocentesi; in caso di rischio inferiore il proseguimento con il test del secondo trimestre, cui seguirà la stima finale del rischio basata su un secondo cut off (per esempio 1:270).

- **Contingente:** differisce dallo screening sequenziale per la presenza nel primo trimestre non solo di un cut off di alto rischio, ma anche di un cut off di basso rischio (per esempio 1:1.500) che identificherà quelle donne che completeranno lo screening nel primo trimestre

e quindi non proseguiranno con il quadruplo test del secondo trimestre.

Le ultime due strategie di screening comporterebbero una minore efficacia, seppur migliore degli screening basati su un singolo test. A parità di detection rate, lo screening integrato comporterebbe un tasso di falsi positivi inferiore rispetto allo screening sequenziale e a quello contingente. La variabilità dipende dai cut off di rischio utilizzati. Occorreranno studi clinici per determinare la reale performance di questi tipi di screening.

In rare circostanze, di solito in gravidanze che altrimenti sarebbero destinate all'interruzione, vengono praticati l'embrioscopia e la fetoscopia. Nel primo esame, attraverso il canale cervicale, lo strumento, detto em-

brioscopio, raggiunge le membrane. Il fetoscopio, invece, viene introdotto attraverso la parete addominale e l'utero fino alla cavità amniotica per il prelievo di tessuti fetali o per eseguire interventi sul feto.

All'estremo della minima invasività, si segnala uno studio in cui sono state rilevate correttamente anomalie nel DNA fetale ricavato dal sangue periferico della madre, in 58 casi su 60 (Dhallan 2007).

cate diagnosi di anomalie strutturali minime). Le procedure invasive di diagnosi prenatale possono comportare sepsi in meno di 1 caso su 1.000, ma sono possibili infezioni asintomatiche che possono determinare la rottura prematura delle membrane. Vanno quindi usate coperture sterili per la sonda (monouso o sterilizzabili) e gel sterile per ultrasuoni, mentre non esistono per ora dati in favore dell'uso di una profilassi antibiotica di routine. Nelle gravide a rischio di isoimmunizzazione Rh, è opportuno effettuare, dopo il prelievo, la profilassi anti D con immunoglobuline. L'uso di tocolitici è consigliato solo per le gestanti sintomatiche.

Su *JAMA* (Dhallan 2004), si è riferito per la prima volta della metodica che consente, nelle ultime otto settimane di gestazione, di trovare nel sangue materno, in modo veloce e non invasivo, un aumento di DNA fetale, considerato una spia di difetti della placenta o di possibile complicanza eclamptica. La tecnica sembra confermare l'interesse descritto (vedi il box 3).

Il ruolo eclettico dell'ecografia

La gravidanza di Gaia può essere considerata a basso rischio. Prima di ricorrere alla diagnosi prenatale invasiva, infatti, alla giovane donna è stato consigliato uno screening indiretto, non invasivo, combinando i risultati di marcatori sierici materni con caratteristiche ecografiche del feto e con l'età gestazionale.

Gli ultrasuoni hanno un ruolo molteplice nella conduzione di una gravidanza: identificano direttamente una malformazione, facilitano l'esecuzione di amniocentesi e villocentesi, valutano l'evoluzione dei parametri biometrici fetali nelle varie età gestazionali.

Il momento ideale per lo screening ecografico delle anomalie strutturali è tra la 18° e la 22° settimana di gestazione.

Nel secondo trimestre, alcuni segni ecografi-

ci, chiamati «soft marker», permettono di individuare dal 60 al 91 per cento dei feti affetti da trisomia 21. Essi sono:

- cisti dei plessi corioidei;
- aumentato spessore della plica nucale;
- difetti del setto interventricolare;
- rigurgito tricuspide o mitralico;
- versamento pericardico;
- pielectasia;
- intestino iperecogeno.

Di per sé, i soft marker (di riscontro tutt'altro che infrequente) non significano malformazione, ma aiutano a calcolare il rischio di sindrome di Down partendo dal quello per età (o l'individuale anamnestic) moltiplicato per un fattore diverso a seconda del marker isolato o dell'associazione di più marker (likelihood ratio).

L'assenza dei marker dimezza il rischio. La determinazione del cariotipo fetale viene offerta:

- quando sono presenti due o più marker in associazione;
- nel caso di marker, anche isolati, ma che aumentano sostanzialmente il rischio di sindrome di Down.

Bibliografia

Cicero S et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665.

Dhallan R et al. Methods to increase the percentage of free fetal DNA recovered from the maternal circulation. *JAMA*. 2004;291:1114.

Dhallan R et al. A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study. *Lancet* 2007; 369: 474.

Istituto Mendel. Censimento delle strutture di genetica medica. Roma: Società italiana di genetica umana (SIGU), 2002.

Malone FD et al. First and Second Trimester Evaluation of Risk trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189: S56.

Simpson JL et al. Cell-free fetal DNA in maternal blood: evolving clinical applications. *JAMA*. 2004; 291: 1135.

Szabo J et al. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990; 336: 1133.

Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1.

NUCA E NASO PREDICONO IL DOWN

BOX 4

In seguito a una segnalazione su un singolo feto affetto, venne pubblicato su *Lancet* (Szabo 1990) uno studio sulla correlazione di un accumulo di fluido (translucenza ecografica) nella regione nucale tra la undicesima e la tredicesima settimana di gestazione e la trisomia 21. L'igroma tende a risolversi e nel secondo e terzo trimestre non è più valutabile. Il suo significato è dibattuto: secondo alcuni è imputabile a un difetto del setto atrioventricolare; secondo altri a malformazione dei vasi linfatici del collo, privi di comunicazione col circolo ematico, e conseguente congestione della zona.

La misurazione della translucenza nucale è stata standardizzata dalla Fetal Medicine Foundation (FMF) di Londra e ha sensibilità dell'82 per cento mentre i falsi positivi ammontano all'8 per cento.

L'assenza dell'osso nasale, nell'ecografia del primo trimestre, da sola ha una sensibilità inferiore (Cicero 2001), che sale all'85 per cento se la ricerca è eseguita in base al ritrovamento di una plica nucale sospetta.

Sono state individuate alcune associazioni di test che facilitano la valutazione del rischio.

Duo test: tra la 10° e la 14° settimana si esegue il dosaggio della beta-HCG (subunità beta della gonadotropina corionica umana) e della PAPP-A (proteina A plasmatica associata alla gravidanza): la variazione nelle concentrazioni di queste due sostanze incrociata con l'età materna e l'epoca gestazionale permette di calcolare il rischio individuale di anomalie cromosomiche.

Triplo test: tra la 15° e la 17° settimana si esegue il dosaggio ematico materno della HCG totale, dell'alfafetoproteina (vedi il riquadro 1 a pagina 12) e dell'estriolo non coniugato, incrociato con l'età materna e l'epoca gestazionale.

Quadruplo test: si associa il dosaggio dell'inibina A al triplo-test.

Test combinato: si effettua tra la 10° e la 13° settimana di gestazione la misura dello spessore della regione posteriore del collo fetale, compresa tra la cute e la colonna vertebrale che deve essere meno di 3 mm (translucenza nucale, NT, vedi il riquadro 4 a pagina 13) e la si associa con i livelli di beta-HCG e PAPP-A, età materna e quella gestazionale ecografica.

Test integrato: è l'insieme del test combinato e di un secondo esame del siero materno eseguito alla 16° settimana.

Test integrato sierologico: è come il test integrato senza la translucenza nucale.

Secondo la valutazione delle tecnologie sanitarie del Servizio sanitario britannico (Wald 2003) e lo studio multicentrico statunitense FASTER (First And Second Trimester Evaluation of Risk) condotto dal National Institute of Child Health and Human Development (Malone 2003), i test di screening migliori in termini di efficacia e sicurezza (detection rate di almeno il 70 per cento circa e meno del 5 per cento di falsi positivi, con un cut-off a 1:250), sono risultati:

- il **test integrato** sopra a tutti e, se la NT non è possibile, il test integrato sierologico;
- il **quadruplo test**, se la donna giunge al controllo solo nel secondo trimestre;
- il **test combinato**, se la donna sceglie di sottoporsi al test solo nel primo trimestre.

Il **duo test**, il **triplo test** e la **translucenza nucale** presa singolarmente non sono da raccomandare, poiché presentano sia una sensibilità minore rispetto ad altri test, sia un maggior numero di falsi positivi. ■

Nemmeno gli ultrasuoni hanno gli ultrapoteri

Valentina Pontello*
Medicina fetale
Azienda ospedaliero
universitaria Careggi
Firenze

Le tecniche di indagine prenatale di difetti genetici non sono esenti da errore: compito del medico è spiegarlo alla futura madre perché decida consapevolmente.

La finestra sulla vita prima della nascita è stata aperta per la prima volta nei primi anni ottanta con l'introduzione dell'ecografia in ostetricia. I primi apparecchi davano immagini molto approssimative e sgranate: chi ha iniziato la pratica in quegli anni è stato un pioniere nella scoperta e nell'interpretazione delle immagini ecografiche e del loro significato.

Poi la tecnica si è evoluta e al giorno d'oggi è possibile valutare dettagli fin come i cristallini oculari, i capelli o addirittura l'uretra. Quando se ne sente parlare nei congressi internazionali, sembrano semplici le moderne tecniche di chirurgia in utero o il rilievo di malformazioni già dal primo trimestre (case report di diagnosi di labiopalatoschisi, spina bifida o addirittura malformazioni cardiache diagnosticate già nel corso delle prime settimane), ma la realtà della pratica clinica di tutti i giorni è diversa: gli studi su larga scala dicono che in media viene identificato il 50 per cento delle malformazioni poi palesi alla na-