



7

# Diagnosi prenatale: i difetti cromosomici

- Difetti cromosomici: conosciamoli insieme
- Diagnosi non invasiva
- Diagnosi invasiva
- Per maggiori informazioni



# Indice

## Diagnosi prenatale: i difetti cromosomici

La gravidanza è un fatto fisiologico, ovvero naturale. Ciò non toglie che, in certi casi, fortunatamente rari, possa presentare delle anomalie o dei problemi legati alle condizioni della mamma o del feto. È bene dunque che la donna proceda al controllo del proprio stato di salute ancor prima di intraprendere un'eventuale maternità e che, nel corso dei nove mesi di gravidanza, si sottoponga alle visite e agli esami periodici consigliati dal ginecologo.

L'Unità di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale San Giuseppe (sede della cattedra omologa della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano), con una media di circa 1200 parti all'anno, è dotata delle attrezzature più all'avanguardia per eseguire esami e controlli di diagnostica prenatale e perinatale.

Nelle pagine seguenti tratteremo, in particolare, il tema della diagnosi prenatale dei difetti cromosomici.

<b>1</b>	<b>Difetti cromosomici: conosciamoli insieme</b>	Pag. 2
<b>2</b>	<b>Diagnosi non invasiva</b>	Pag. 4
	1. Duo Test	Pag. 4
	Chi deve sottoporsi al Duo Test?	Pag. 5
	Quando si esegue il Duo Test?	Pag. 5
	Cosa fare se il rischio risulta aumentato?	Pag. 6
	2. Il test DNA fetale	Pag. 6
<b>3</b>	<b>Diagnosi invasiva</b>	Pag. 7
	1. Amniocentesi	Pag. 7
	2. Villocentesi	Pag. 8
<b>4</b>	<b>Per maggiori informazioni</b>	Pag. 9

# 7 Difetti cromosomici: conosciamoli insieme

L'identificazione in epoca prenatale delle anomalie cromosomiche fetali, data la loro gravità e relativa frequenza, ha mobilitato, soprattutto negli anni più recenti, notevoli energie al fine di individuare *marker* ecografici e biochimici che permettessero di selezionare, con efficacia e precocemente, la popolazione a maggior rischio, alla quale offrire la possibilità di accertamenti citogenetici.

**Le anomalie cromosomiche capitano nel momento in cui si verificano degli errori in una delle 23 paia di cromosomi**, come rotture o pezzi mancanti, riarrangiamenti di materiale o un esubero di

pezzi o copie. Si verificano all'incirca nel 7,5% dei concepimenti. Nella maggior parte dei casi esse sono incompatibili con la vita e portano ad un aborto spontaneo precoce; ne consegue che **solo lo 0,6% dei nati vivi è affetto da malattie cromosomiche**.

Le principali malattie causate dalle anomalie cromosomiche sono la Sindrome di Down (trisomia del cromosoma 21), la Sindrome di Klinefelter, Sindrome di Prader-Willi, Sindrome 18p (delezione di un frammento del cromosoma 18), Sindrome di Edwards (trisomia del cromosoma 18), Sindrome di Patau (trisomia del cromosoma 13), Sindrome di Turner (femmine con un solo cromosoma X), Sindrome di Williams (microdelezione del cromosoma 7).

**In genere i bambini affetti da anomalie cromosomiche nascono da genitori perfettamente sani.**

L'origine dell'anomalia si colloca al momento della formazione delle cellule germinali dei genitori, ciascu-

na delle quali possiede solo la metà del corredo cromosomico normalmente presente nelle cellule. Sarà al momento della fecondazione che le cellule germinali dei genitori, incontrandosi, daranno luogo al normale corredo cromosomico, che risulterà quindi metà proveniente dalla madre e metà dal padre.

Anche se l'età della madre non è un fattore determinante per l'insorgenza

delle anomalie cromosomiche, **il rischio di trisomia aumenta con l'aumentare dell'età materna. Per questo a partire dai 35 anni è consigliabile sottoporsi ad esami diagnostici**. Questo tipo di accertamento è inoltre consigliato quando la coppia ha già figli affetti da anomalie cromosomiche, oppure se uno dei genitori o uno dei parenti stretti ne è affetto.



## 2 Diagnosi non invasiva

### 1. Duo Test: translucenza nucale + screening biochimico su sangue materno.

Nel 1866 Langdon Down descrisse come le caratteristiche comuni agli individui affetti da trisomia del cromosoma 21 (Sindrome di Down) fossero una scarsa elasticità della cute, che sembrava essere troppo abbondante rispetto alla superficie corporea, il naso piccolo ed il volto piatto. Negli anni '90 è stato possibile osservare la cute in eccesso nei feti affetti da Sindrome di Down mediante un esame ecografico che viene effettuato nel terzo mese di vita intrauterina, sotto forma di aumento della translucenza nucale. La translucenza nucale fetale a 11-13+6 settimane è stata combinata con l'età materna per creare un efficace metodo di *screening* per la trisomia 21.

La translucenza nucale è una piccola raccolta di liquido che si trova sotto la pelle della zona cervico-dorsale in tutti gli embrioni fra le 10 e le 14 settimane di gravidanza. Le ragioni della presenza di tale falda liquida non sono ancora ben chiare, ma **si è visto che in presenza di un aumento dello spessore della translucenza cresce anche il rischio che il feto sia affetto da alcune patologie congenite quali le cromosomatie, le cardiopatie ed altre sindromi genetiche o malformative.**

Lo spessore della translucenza aumenta con l'età gestazionale, quindi, per la sua valutazione, non si può prescindere da un'accurata datazione ecografica della gravidanza, dato che questo indicatore di rischio (*marker*) ha significatività statistica solamente

da 11,4 a 14,0 settimane.

L'esame è ugualmente accurato anche nelle gravidanze plurime, dato che il calcolo del rischio viene effettuato per ogni embrione singolarmente. Un accurato esame ecografico a 11-14 settimane, inoltre, consente la diagnosi di svariate anomalie strutturali del feto in epoca precoce.

Associando alla translucenza nucale i livelli di alcuni marcatori presenti nel siero materno a 11-13,6 settimane, **la sensibilità dello screening per i difetti cromosomici è dell'85-90%**. I vantaggi dell'ecografia a 11-13+6 settimane sono inoltre rappresentati dalla possibilità di identificare il numero dei feti e la loro vitalità, di datare accuratamente la gravidanza e diagnosticare precocemente le anomalie fetali maggiori.

#### • Chi deve sottoporsi al Duo Test?

L'esame è in grado di fornire informazioni utili a tutte le donne, quindi **è consigliabile a chiunque sia in gravidanza indipendentemente dall'età.**

Un discorso a parte deve essere fatto per **le donne over 35**, che **hanno un rischio di partenza più elevato.** In questi casi si consiglia generalmente la diagnosi prenatale invasiva (villocentesi o amniocentesi) che è ovviamente in grado di individuare

tutte le anomalie cromosomiche.

La diagnosi prenatale tramite la villocentesi o l'amniocentesi presenta però una piccola quota di rischio di aborto: non tutte le donne quindi desiderano sottoporsi a queste procedure.

In questi casi il Duo Test può rivelarsi un validissimo aiuto per selezionare le pazienti a rischio maggiore. Bisogna ricordare che lo *screening* del primo trimestre nelle pazienti over 35 consente l'individuazione del 90% dei casi anomali, riducendo del 75% il numero di procedure invasive. Lo *screening* del primo trimestre è inoltre particolarmente utile per le pazienti che si sono sottoposte a fecondazione assistita, che sono ovviamente piuttosto restie a sottoporsi a procedure invasive di diagnosi prenatale. In queste pazienti il Duo Test si dimostra uno strumento di grande efficacia.

#### • Quando si esegue il Duo Test?

L'esame può essere eseguito da 9,0 a 13,6 settimane di gravidanza per la parte biochimica (esami del sangue) e da 11,4 a 13,6 settimane per la parte ecografica. Il prelievo di sangue e l'ecografia possono anche essere eseguiti in due momenti differenti, purché compresi nell'epoca idonea. In linea di massima comunque è più semplice sottoporsi ad entrambe le



## 2 Diagnosi non invasiva

valutazioni nello stesso momento. Se si è superato il periodo di 13,6 settimane si può utilizzare lo *screening* del secondo trimestre.

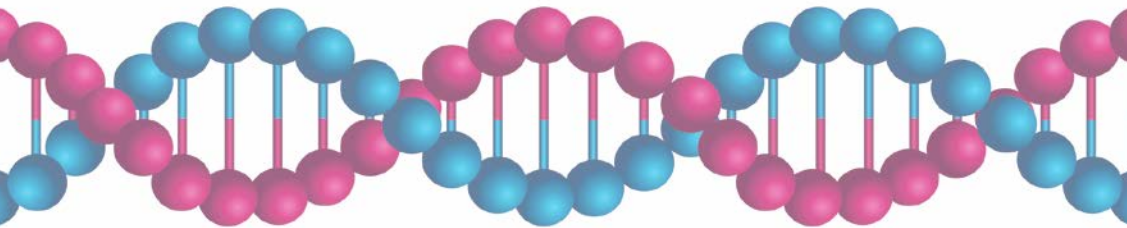
### • Cosa fare se il rischio risulta aumentato?

Bisogna ricordare che se il risultato del test non è nella norma, ciò suggerisce solamente l'opportunità di indagare in modo più approfondito il caso attraverso altri esami, e **non significa necessariamente che il**

### bambino abbia dei problemi.

È possibile ricorrere alla villocentesi dalla 12<sup>a</sup> alla 14<sup>a</sup> settimana, dopo tale periodo è consigliabile eseguire l'amniocentesi.

Se la translucenza nucale è particolarmente elevata ed i cromosomi del feto sono normali è consigliabile eseguire un'ecocardiografia fetale attorno alle 20 settimane, dato che, come già detto in precedenza, questo segno può essere un campanello d'allarme per patologie cardiache.



### 2. Il test DNA fetale

In San Giuseppe eseguiamo anche i nuovi esami genetici che necessitano solo di un prelievo di sangue per fornire informazioni su possibili anomalie cromosomiche. Questi esami offrono la possibilità di analizzare il DNA fetale libero, presente nel sangue materno, già a 10 settimane di gravidanza.

Dal sangue periferico materno è possibile ottenere importanti informazioni sul feto, senza mettere a rischio la gravidanza. In particolare il test del DNA fetale consente un'analisi diretta del materiale cromosomico per valutare l'eventuale presenza delle

trisomie 21, 18 e 13 e delle aneuploidie dei cromosomi sessuali oltre ad alcune microdelezioni.

Si tratta anche in questo caso di esami che hanno come risultato una stima della probabilità di malattia, seppure con un margine di errore molto limitato. Non si tratta quindi di test diagnostici capaci di fornire un risultato uguale a quello degli esami invasivi. In caso di risultato positivo, quindi, la madre verrà invitata a sottoporsi a ulteriori accertamenti con amniocentesi o villocentesi, che, ancora oggi, restano gli unici esami che permettono una diagnosi certa di patologia.

# 3 Diagnosi invasiva

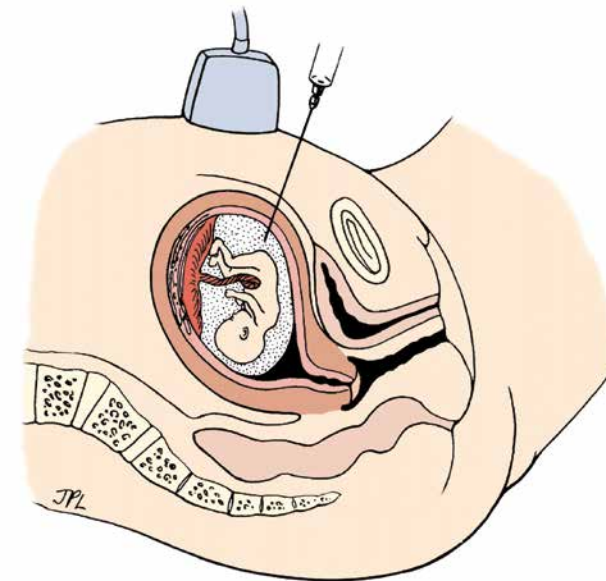
Prima di procedere alla descrizione degli esami trattati in questo capitolo, ossia amniocentesi e villocentesi, vogliamo ricordare che:

- la diagnosi certa dei difetti cromosomici fetali richiede una procedura invasiva;
- le procedure invasive devono essere eseguite da operatori esperti e qualificati;
- l'amniocentesi non deve essere effettuata prima della 15<sup>a</sup> settimana di gravidanza;
- la villocentesi non deve essere effettuata prima dell'11<sup>a</sup> settimana di gravidanza;
- il rischio di aborto della villocentesi nel primo trimestre è uguale a quello dell'amniocentesi nel secondo trimestre.

### 1. Amniocentesi

L'amniocentesi è una procedura che consente il prelievo transaddominale di liquido amniotico dalla cavità uterina: è la metodica più diffusa per ottenere campioni biologici utili al fine di effettuare una diagnosi prenatale.

L'esame del liquido amniotico serve a valutare il cariotipo, cioè l'assetto cromosomico fetale, per determinarne la normalità o, al contrario, la presenza di anomalie. La più frequente e sicuramente **una delle più importanti anomalie diagnosticabili mediante**



### 3 Diagnosi invasiva

#### L'amniocentesi è la Sindrome di Down.

Il periodo ideale per eseguire l'amniocentesi è tra la 15<sup>a</sup> e la 18<sup>a</sup> settimana, quando l'*amnios* ha raggiunto dimensioni sufficienti perché la pratica non costituisca un rischio per il feto.

**Il rischio di aborto spontaneo connesso all'amniocentesi si aggira mediamente intorno allo 0,5%.**

La complicità più temibile risulta comunque essere la rottura traumatica delle membrane. Tale evenienza accade con una incidenza di circa 1 caso su 300 e può condurre all'aborto o complicare comunque la gravidanza. Di tali percentuali si deve tener conto quando si valuta il rischio/beneficio della procedura diagnostica: il rischio abortivo va infatti comparato con le percentuali di anomalie cromosomiche per l'età.

Esiste poi una serie di altre problematiche delle quali conviene tener conto. C'è la possibilità infatti che le sole cellule del liquido amniotico siano portatrici di un vero mosaicismismo assente poi negli altri tessuti fetali. Il riscontro di un mosaicismismo nell'amniocentesi deve di solito essere considerato come mosaicismismo fetale, essendo confermato nell'80% dei casi. I veri problemi insorgono quando si riscontrano anomalie cromosomiche particolari, per le quali siamo sicuri della tecnica, ma non conosciamo l'espressività fenotipica (piccoli cromosomi sovrannumerari, inversioni, traslocazioni apparentemente bilanciate).

In questi casi l'indagine sui genitori è di grande ausilio poiché, spesso, riscontriamo la stessa anomalia in uno di essi. Qualora ci trovassimo di fronte ad una mutazione "de novo" avvenuta nel feto, vale la pena, ove possibile, eseguire ulteriori accertamenti citogenetici. Un'accurata ecografia morfologica è sempre indicata.

#### 2. Villocentesi: prelievo dei villi coriali

La villocentesi, o prelievo dei villi coriali, consiste nell'aspirazione di una piccola quantità di tessuto coriale (materiale placentare). Questa procedura trova la sua *ratio* nella considerazione che la placenta ed il feto originano dal medesimo tessuto.

**L'esame dei villi coriali serve a valutare il cariotipo, cioè l'assetto cromosomico fetale, per determinare la normalità o, al contrario, la presenza di anomalie.**

**L'esame viene proposto** alle pazienti giudicate ad elevato rischio di anomalie cromosomiche, come ad esempio:

- donne di età superiore ai 35 anni;
- aumentato spessore della translucenza nucale;
- precedente figlio affetto da anomalia cromosomica;
- genitori portatori di alterazioni cromosomiche (traslocazioni, inversioni, aneuploidie).

Il prelievo dei villi coriali si esegue di regola fra le 11 e le 13 settimane di gravidanza. In particolari casi può essere condotta anche dopo.

#### Prima della villocentesi occorre eseguire i seguenti esami:

- gruppo sanguigno e fattore Rh di entrambi i genitori;
- ricerca dell'epatite B e C nella madre;
- test HIV (non obbligatorio).

Qualora la madre presenti un fattore Rh- ed il padre Rh+ è necessario che si esegua anche un test di Coombs indiretto. In tal caso alla gestante verrà somministrata la profilassi anti D, dopo aver eseguito il prelievo. Terminato l'esame la paziente potrà tornare al proprio domicilio senza

alcuna particolare terapia, se non la precauzione di non sollevare pesi o effettuare sforzi per 3-4 giorni. La villocentesi risulta gravata da un rischio abortivo variabile in rapporto alla tecnica. La presenza di un sanguinamento nei 2-3 giorni che seguono la procedura si manifesta in circa 1 caso su 5 e di per sé non pregiudica la gravidanza. L'insorgere di dolori e contrazioni è evenienza frequente, di significato trascurabile ai fini della prognosi giacché presente in modo del tutto indipendente dall'esito della gravidanza.

La prima risposta diretta per quanto riguarda le malattie cromosomiche si ottiene dopo sole 48 ore dall'esecuzione del prelievo. La risposta definitiva si ottiene dopo circa 12-15 giorni.



Per prenotazioni e informazioni:  
Sportello Nascite

Tel. 02 85994935/4936

dal Lunedì al Venerdì dalle 08 alle 17.00

Email: [sportello.nascite@multimedica.it](mailto:sportello.nascite@multimedica.it)





#### Centro Unico di Prenotazione (CUP):

A pagamento, con Fondi e/o Assicurazioni:

tel. **02 999 61 999**

Dal Lunedì al Venerdì,  
dalle 8.00 alle 19.00

Sabato dalle 8.00 alle 13.00

Servizio Sanitario Nazionale:

tel. **02 86 87 88 89**

Dal Lunedì al Venerdì,  
dalle 8.00 alle 17.00

#### Sportello Nascite

Ospedale San Giuseppe:

dal lunedì al venerdì,  
dalle 8.00 alle 17.00

[sportello.nascite@multimedica.it](mailto:sportello.nascite@multimedica.it)

#### SEGUICI ANCHE SU



Gruppo MultiMedica



Ospedale San Giuseppe Milano



Gruppo MultiMedica

[www.multimedica.it](http://www.multimedica.it)

#### Ospedale San Giuseppe

Via S. Vittore, 12 - 20123 Milano

Centralino: tel. 02 8599.1

IRCCS MultiMedica

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Via Milanese, 300 - 20099 Sesto S. Giovanni (MI)

Centralino: tel. 02 2420.91

MultiMedica Castellanza

Viale Piemonte, 70 - 21053 Castellanza (VA)

Centralino: tel. 0331 393.111

MultiMedica Limbiate

Via Fratelli Bandiera, 3 - 20051 Limbiate (MB)

Centralino: tel. 02 2420.91

Centro Ambulatoriale Multispecialistico

Via S. Barnaba, 29 - 20122 Milano

Centralino: tel. 02 2420.91

Centro di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica  
MultiLab

Via Fantoli, 16/15 - 20138 Milano

Centralino: tel. 02 55406.1

Polo Scientifico e Tecnologico

Via Fantoli, 16/15 - 20138 Milano

Centralino: tel. 02 55406.1