

## DIAGNOSI PRENATALE

- Fornire un ventaglio di dettagliate e specifiche informazioni
- Informare la coppia a rischio per un'eventuale patologia congenita
- Informare sull'esistenza di un test mirato, quando esiste, per quella patologia
- Instaurare, se possibile, un trattamento sia farmacologico che chirurgico già nella vita intrauterina
- Migliorare quella che è la condotta post natale

**RISCHIO DI SPECIE UMANA-> 5%.** Ogni donna ha questo rischio di avere un feto con anomalie cromosomiche.

In base all'età ogni donna ha la possibilità di avere un feto affetto da una patologia cromosomica, questo rischio è pari al 5%. Se a questo rischio aggiungiamo vari fattori come l'età materna, presenza di anomalie cromosomiche, patologie, mutazioni genetiche, questo rischio risulta essere aumentato. Quindi importante la consulenza prenatale.

**CONSULENZA PRENATALE->ostetrica, ginecologo, genetista**

Importante è l'anamnesi per capire se ci troviamo di fronte ad una coppia a basso rischio, ossia che non presenta familiarità, o se ci troviamo di fronte a casi in cui ci sono già casi in famiglia. Non deve essere direttiva o coercitiva; importanza dell'informazione, informare la donna e la coppia sui possibili risultati, sugli obiettivi, sui possibili rischi. Poi è la donna a decidere.

Secondo il Decreto Bindi del 1998:

- età materna >35 anni
- alterazioni cromosomiche nei genitori
- storie familiari di aneuploidie
- malformazioni fetali rilevate all'esame ecografico
- risultato positivo al test di screening

Età materna->più è elevata l'età materna maggiore è il rischio di avere un feto con patologie cromosomiche perché aumenta l'invecchiamento degli ovociti, per cui si ha un'alterazione nella fecondazione.

Il rischio è 1:500 quando la donna ha <30 anni, 1:19 quando la donna ha 45 anni.

**PIRAMIDE ROVESCATA di Nicholaides-> anticipare tanto più precocemente la diagnosi.**

Precedentemente la diagnosi prenatale iniziava alla 16 sett., oggi l'obiettivo è quello di partire già prima della 12 sett. Questo per aiutare la coppia sull'eventuale interruzione di gravidanza e fornire supporto.

### TEST DI SCREENING

1. DNA FETALE
2. ULTRASCREEN
3. ECOGRAFIA OSTETRICA

### TEST DIAGNOSTICI

1. VILLOCENTESI
2. AMNIOCENTESI

### TEST TERAPEUTICI

1. CORDOCENTESI

## DNA FETALE

Vede solo il numero dei cromosomi e non le anomalie, quindi non vede eventuali delezioni.

Intorno al 1850 per la prima volta è stata evidenziata la presenza di cellule materne nella circolazione fetale. Da queste cellule materne è stato estratto cellule fetali ed è stato visto come con particolari analisi è possibile andare a distinguere eventuali anomalie X-linked o aneuploidie.

Il DNA fetale deriva dall'apoptosi del sincizio trofoblasto, che compongono i tessuti placentari. Quindi a partire dal 5 sett., attraverso un prelievo di sangue materno, è possibile andare a identificare questo DNA fetale, che aumenta con l'epoca gestazione e si riduce e scompare nel

post partum, per cui il DNA fetale che si evidenzia nel corso di quella gravidanza è riferito solo a quella gravidanza.

Quindi è presente già alla 5 sett. e intorno alla 10 sett. ci sono concentrazioni sufficienti per eseguire il test.

Nei feti che hanno una patologia cromosomica la concentrazione di cellule fetali nella circolazione materna risulta essere di circa 3-5 volte maggiore rispetto alle gravidanze con feti sani.

### Applicazioni del DNA fetale

Prima veniva usato per

- determinare il genotipo Rh in donne Rh-
- determinazione del sesso fetale-> nelle patologie genetiche che sono legate al X-linked sapere il sesso è importante perché se è di sesso femminile, può essere solo portatore, se è maschio è affetto.

Ma oggi è usato nello screening delle anomalie cromosomiche.

Ci permette di analizzare:

- trisomia 21 (99,2%), 18, 13
- monosomia x
- xxx, xxy

### LIMITI

- ci deve essere la presenza della frazione fetale (FF) che deve essere almeno il 4%, se ce ne è di meno non va bene e quindi va ripetuto il test più in là nella gravidanza perché la FF aumenta.
- una bassa FF è associata a obesità materna:
  - fallimento nel 20% nelle donne con BMI >25
  - fallimento nel 50% nelle donne con BMI >35
- gravidanza gemellare
  - difficile assegnazione della possibile aneuploidia, cioè non si sa quale feto ha il problema;
  - tenere conto del vanishing twin, ossia un embrione va incontro a sviluppo normale e l'altro abortisce, in questi casi non è possibile avere un risultato efficiente.

Quindi efficace per trisomia 21,18, meno per le altre e c'è la possibilità di falsi positivi o falsi negativi.

### RISULTATI del TEST

BASSO RISCHIO-> probabilità estremamente bassa di avere un figlio con patologia cromosomica, quindi non è necessario fare un test invasivo.

ALTO RISCHIO-> probabilità estremamente alta, quindi bisogna fare un test prenatale invasivo.

### ULTRASCREEN

- 11sett. - 13sett.+6gg
- tiene conto del CRL cioè la lunghezza dal cranio al sacro che deve essere di 45mm e tra 84mm; se è troppo piccolo si rinvia alla settimana successiva, se è troppo grande non va più bene.

TEST COMBINATO-> parametro biochimico+parametro ecografico

#### 1. PARAMETRO BIOCHIMICO: FREE BHCG

PAPP-A entrambi prodotti dalla placenta

PAPP-A diminuisce in caso di trisomia 21

FREE bHCG aumenta in caso di trisomia 21

Questo parametro biochimico varia in base a:

- età materna
- età gestazionale
- peso
- razza
- fumo
- gemelli

Tutti questi elementi si inseriscono in un grafico che prende il nome di MoM, multiplo della mediana.

Free-bhcg e papp-a diminuiscono con il peso materno e aumentano nella razza nera.

## 1. PARAMETRO ECOGRAFICO: TRANSLUCENZA NUCALE

Prelievo ecografico di una raccolta di liquido presente fisiologicamente in tutti i feti ma che può permanere o aumentare nei feti che hanno un aumentato rischio di cromosopatie e/o malformazioni fetali.

Dal bordo interno all'altro bordo interno.

Il feto deve essere in una posizione neutra altrimenti, se è troppo disteso, la raccolta può risultare inferiore, se è accovacciato può risultare più abbondante.

La translucenza nucale AUMENTA:

- difetti cardiaci
- polmonari
- malattie dismetaboliche
- emoglobinopatie
- infezioni
- sindrome da trasfusione feto fetale
- trisomia 21 e 18

Le cause del perché aumenta sono varie:

- sia per alterazioni della matrice extracellulare
- alterazione dei vasi di struttura linfatici perché la translucenza nucale è un liquido, è un edema dietro la testa nucale e quindi se c'è un'alterazione del sistema linfatico quel liquido non viene drenato

nei feti Down abortiti c'era effettivamente cute sovrabbondante rispetto a quelli normali.

In base al CRL e quindi in base alla lunghezza del feto ci sono dei parametri che sono fisiologici e altri che non lo sono.

Man mano che aumenta il CRL aumenta lo spessore di translucenza nucale che è aumentato sopra i **2,5mm** oltre il quale c'è l'alterazione.

Solo con l'età materna si ha una sensibilità del 30%, aggiungendo a questa la translucenza nucale e il papp-a e free-bhcg la sensibilità del test raggiunge il 90%.

Il test è considerato positivo quando il rischio calcolato è di **1:250**.

Se è positivo si deve fare la diagnosi invasiva e anche per donne inferiore a 35 è gratuita.

Può essere indirizzato a...

- donne con poliabortività
- gravidanze gemellari perché il rischio di aborto con quelle invasive è maggiore
- donne con procreazione mediamente assistita
- donne con età >35 anni non favorevoli a quella invasiva

Questo ultrascreen ha una sensibilità del 90%. Ci possiamo aggiungere altri parametri per aumentare la sensibilità:

- OSSO NASALE-> non c'è in caso di cromosopatie
  - VALVOLA TRICUSPIDE-> è insufficiente nella trisomia 21
  - DOTTO VENOSO-> nei feti con patologie cromosomiche si ha un'inversione dell'onda alfa
- Aggiungendo questi tre parametri si raggiunge una sensibilità del 95% con falsi positivi del 3% mentre prima era del 5%.

Consigliare DNA FETALE o ULTRASCREEN?

Noi non consigliamo niente, informiamo solamente. Il primo costa 700-800€, il secondo 100-200€  
Eseguire prima un'ecografia a 12-13 sett. perché se c'è un'anomalia si va a fare direttamente quella invasiva, da come dicono le linee guida, ma poi ognuno decide come vuole.

## **ECOGRAFIA OSTETRICA**

- I° trimestre: entro la 13 sett.
- II° trimestre: 19-22sett. (morfologica)
- III° trimestre: 29-32sett. associata o meno a flussimetria

### **I° TRIMESTRE**

Può essere transvaginale o addominale

A 5-6sett. si preferisce la transvaginale

A 10-11sett. si preferisce quella addominale

La transvaginale anche per le donne obese

Serve per:

- visualizzare l'IMPIANTO
- visualizzare il NUMERO dei FETI
- ATTIVITÀ CARDIACA
- DATAZIONE-> con misurazione del CRL (cranio-caudale) tra la 9 e 12 sett.  
se vediamo la donna a 15-16sett. possiamo valutare il diametro biparietale
- nelle gemellari andiamo a vedere amniocorialità e monocorialità

### **II° TRIMESTRE**

- valutazione ANATOMIA FETALE
- arti: ossa lunghe
- torace: situs cardiaco, polmoni
- addome: stomaco, vescica
- profilo
- quindi si vedono tutte le strutture

### **III° TRIMESTRE**

- rivalutazione anatomia
- posizione e tipo di PLACENTA: normale, increta, accreta
- valutazione e presentazione del feto
- LIQUIDO AMNIOTICO: o valutando i 4 quadranti e andando a fare la somma escludendo lo spazio occupato dal cordone o andando a calcolare l'AFI, cioè la profondità della tasca maggiore, tenendo in considerazione anche l'epoca gestazionale.  
POLI: tasca max >10cm

afi >240

OLIGO: tasca max < 3cm

afi <50

- CRESCITA FETALE: diametro biparietale, circonferenza cranica, lunghezza femore, circonferenza addominale; mettendo questi parametri nell'ecografo esce fuori un peso a cui si da un errore del +-10%
- CERVICOMETRIA: per valutare la lunghezza della cervice, per eventuali minacce di parto pretermine e per valutarne la forma U,T,V
- FLUSSIMETRIA: solo se c'è rischio di ipossia fetale, preeclampsia, cardiopatie, gravidanza gemellare, idrope fetale, anemia fetale, iugr  
se c'è poco liquido o se l'addome fetale è piccolo allora si fa la flussometri dell'arteria ombelicale; se questa è alterata facciamo la flussometri dell'arteria cerebrale media e valutiamo il rapporto ARTERIA OMBELICALE/ARTERIA CEREBRALE: se questo è >1 allora è patologico.

## VILLOCENTESI

Prelievo dei villi coriali tra 10-12 sett.

- esame ambulatoriale
  - transaddominale ecoguidata o ecoassistita
  - rischio di aborto 0,5-1%
- con l'ecografo vediamo la placenta e mettiamo l'ago.

Si fa una terapia preparatoria:

- antibiotico per ridurre rischio infettivo
  - tocolitico, progesterone per ridurre il tono muscolare e ridurre il rischio di aborto (da 5 sere prima)
- questa terapia si porta avanti anche qualche giorno dopo.

## AMNIOCENTESI

- 16-18 sett.
- tardiva se oltre le 24 sett. ma a scopo terapeutico
- con ecografo individuo la tasca maggiore di liquido amniotico
- penetro con l'ago, e prelevo 20cc per il cariotipo, senno prelevo di più
- esame ambulatoriale
- rischio di aborto 0,5% (1 su 200)

In realtà il rischio di aborto è simile nelle due procedure ma visto che la villocentesi si fa prima, è prima che c'è un maggior rischio di aborto.

Tempi di risposta:

cariotipo: 3settimane

QF PCR (cr. 21,18,13,x,y): 24-48 ore

infezioni fetali: da 48h a 45 gg

## CORDOCENTESI

A scopo DIAGNOSTICO:

- studio di parametri ematologici del feto
- determinazione rapida del carotino fetale

A scopo TERAPEUTICO:

- per terapia intramuscolari fetali

- dopo 18 sett
- rischio di aborto 2%
- esecuzione negli ambulatori di secondo livello

Immagine 3D è una foto, l'immagine 4D è un video, possono essere utili per andare a confermare quello che si vede nella 2D.

Quindi importante da ricordare:

- rischio di specie
- screening per aneuploidie 13,18,21 (dna fetale o ultrascreen)
- screening per malformazioni fetali
- se screening positivo allora va fatta la diagnosi invasiva
- importanza della consulenza pre e post esame
- deve essere chiaro che lo screening non da la certezza ma da una probabilità che eventualmente deve essere confermata con i test invasivi.