

# **RACCOMANDAZIONI DI ASSISTENZA**

## **DIAGNOSI PRENATALE PRECOCE**

A cura di Nicola Natale e Giorgio Pardi

## 1) DEFINIZIONE

La SLOG ritiene opportuno, allo stato attuale conoscitivo ed organizzativo, definire "diagnosi prenatale precoce" (DPP) la diagnosi di anomalie fetali genetiche e/o anatomiche entro 22 settimane di gravidanza. Si escludono pertanto da questa definizione altre procedure diagnostiche aventi differenti finalità: l'arbitrario limite di 22 settimane è stabilito sulla base dello stato attuale dell'arte.

## 2) SCOPI

Gli scopi della DPP debbono essere presentati, attraverso il rapporto medico-paziente e un successivo consenso informato, prima delle effettuazioni delle procedure di DPP. Gli scopi sono:

- ? Esclusione di patologie per cui il feto sia a rischio, e quindi serena prosecuzione della gravidanza senza particolari impegni psichici della coppia
- ? Riconoscimento di patologie fetali suscettibili di trattamento medico e chirurgico, immediatamente o nel prosieguo della gravidanza. La dimensione della diagnosi prenatale precoce è oggi sproporzionata rispetto alle possibilità terapeutiche, ma costituisce base indispensabile per futuri efficaci trattamenti, nella corretta successione diagnosi-terapia.
- ? Riconoscimento di patologie fetali a possibile manifestazione postnatale tardiva. Il riconoscimento tardivo della patologia potrebbe danneggiare il bambino, che invece può essere trattato subito dopo il parto con la massima precocità prevenendo o minimizzando il danno.
- ? Possibilità di ricorrere alla legge 194/78, nel completo rispetto del suo dettato ed in particolare dell'articolo 6. A questo proposito è necessario che la coppia sia informata dei contenuti della legge in tutta chiarezza e completezza.

## 3) EPIDEMIOLOGIA

Una indagine effettuata dalla Regione Lombardia, settore Sanità ed Igiene (D.G.R. n. V/35191 del 16.04.1993) e dati raccolti dalla SLOG indicano che:

- ? In Lombardia iniziano in un anno 80-85.000 gravidanze clinicamente accertabili;
- ? La grande maggioranza delle gravidanze ha un controllo ecografico entro la 20<sup>a</sup> settimana, anche se non sempre eseguito in accordo ad opportune linee guida (vedi in seguito);
- ? la D.P.P. invasiva (amniocentesi, prelievo dei villi coriali) viene effettuata nel 62% delle donne con età eguale o superiore a 35 anni;
- ? meno del 10% delle donne di età inferiore a 35 anni si sottopone a D.P.P. invasiva;
- ? Il 69% dei prelievi e il 50% delle analisi viene effettuato presso Centri pubblici, e rispettivamente 31% e 50% presso Centri privati su un totale di 16.183 diagnosi (Rapporto ISTISAN 98/20);

Non vi sono dati disponibili per la esecuzione del triplo test, che viene spesso proposto e impiegato in maniera impropria e non come codificato dalla Regione Lombardia (documento citato precedentemente, pag.38 ); La frequenza di anomalie fetali genetiche e/o anatomiche è stimabile fra 2 e 3% e pertanto il numero di anomalie attese in regione Lombardia può essere valutato fra 1600 e 2500/anno. Buona parte di queste anomalie può essere diagnosticata precocemente con tecniche non invasive (oggi sostanzialmente ecografiche) ed invasive (oggi sostanzialmente la amniocentesi, il prelievo dei villi coriali, più raramente il prelievo di sangue fetale).

L'esame ecografico ostetrico non comporta alcun rischio per madre e bambino, al contrario delle tecniche invasive che comportano il rischio di un certo numero di perdite fetali. Pertanto l'ecografia ostetrica-fetale deve essere raccomandata come screening nell'ambito della assistenza routinaria alla gravidanza. La DPP invasiva, al contrario, non deve essere considerato uno "screening", ma una diagnostica disponibile a cura del Servizio Sanitario per una popolazione selezionata per il rischio.

Il più conosciuto fattore di rischio per anomalie cromosomiche è l'età materna (Allegato n° 1), che negli ultimi anni in Lombardia è in media aumentata, a fronte di una riduzione del numero di parti. Le donne che oggi partoriscono con una età pari o superiore a 35 anni sono il 12-13%, di quelle che iniziano una gravidanza clinicamente rilevabile e possono pertanto ammontare a 9.000-10.000 ogni anno. Si deve comunque considerare che, in termini assoluti, il maggior numero di difetti genetici fetali si verifica in donne che hanno età inferiore a 35 anni. Questa semplice osservazione epidemiologica evidenzia l'importanza di considerare il ruolo di test diagnostici che identifichino donne gravide ad elevato rischio con età inferiore ai 35 anni.

Va inoltre considerata la storia ostetrica e genealogica della donna e della coppia, ed eventuali precedenti patologie cromosomiche e/o malformative. Vanno infine valutati altri eventuali fattori di rischio infettivi, farmacologici, alimentari, radianti, cui la donna sia stata sottoposta in fase preconcezionale o in gravidanza iniziale. Per tali valutazioni è necessario un approccio personalizzato, e spesso multidisciplinare. La analisi cromosomica non è infatti l'unica possibile, e si accompagna ad eventuali analisi biochimiche ed infettivologiche ed a specifiche tecniche di biologia molecolare.

## 4) TIPOLOGIA DELLA DIAGNOSI PRENATALE PRECOCE

### 4.1 DPP NON INVASIVA

#### 4.1.1 *Ecografia ostetrica di base*

L'ecografia ostetrica attorno a 20 settimane va considerata come esame di assistenza di base alla gravidanza. L'ecografia ostetrica quando correttamente eseguita ha fra i suoi scopi sia il rilievo di dati attinenti alla crescita e al benessere fetale, che di dati relativi alla anatomia fetale; da questo punto di vista si configura quindi a tutti gli effetti come un esame di diagnosi prenatale precoce. Questo aspetto dell'ecografia, assieme alla sua amplissima diffusione, fa sì che il suo impiego possa essere finalizzato allo screening delle anomalie congenite.

La sensibilità dell'esame ecografico ostetrico nell'identificare anomalie congenite fetali (percentuale di casi diagnosticati sul totale dei casi affetti), varia grandemente per i vari organi ed apparati, e se la analisi è condotta in Centri dotati di sufficiente esperienza, si colloca intorno al 60%.

A questo proposito, in assenza di rischi specifici, la SLOG ritiene opportuno che l'esame ecografico sia effettuato tra 18 e 22 settimane.

Gli standard proposti da SLOG per i Centri di "screening" ecografico sono presentati nell'allegato N 2.

#### 4.1.2 *Ecografia di II livello*

Meglio definito è invece l'impiego dell'ecografia in condizioni in cui vi sia un rischio particolare, anamnestico o clinico, di patologia malformativa fetale: l'ecografia di II livello (allegato N 3). Analogamente alla DPP invasiva, la ecografia ostetrica di 2° livello per pazienti con sospetti malformativi allo screening ecografico o con particolari fattori di rischio deve essere un servizio diagnostico ottenibile tramite il Servizio Sanitario regionale.

I casi a rischio particolare e/o con diagnosi dubbia vanno riferiti a Centri di Riferimento dotati delle caratteristiche di cui all'allegato 3. La Regione Lombardia ha in passato identificato 8 centri di II livello, ove alla diagnosi ecografica di Riferimento II livello sia anche associata la possibilità di DPP invasiva in tutte le sue varietà (delibera n. 53675 del 21.03.1990)

### 4.2 DPP INVASIVA

#### 4.2.1 *Raccomandazioni generali*

Il prelievo deve essere preceduto da una consulenza prenatale esauriente e non direttiva sugli scopi, i metodi e i rischi della procedura. La paziente dovrà avere

modo di vagliare e sottoscrivere un consenso informato alla procedura di DPP invasiva. Le procedure possono essere eseguite ambulatoriamente.

Al momento della procedura dovranno essere noti al medico:

il gruppo sanguigno. In caso di gruppo materno Rh negativo la donna dovrà controllare il test di Coombs prima del prelievo e in caso di negatività dovrà essere sottoposta a profilassi per la alloimmunizzazione dopo il prelievo;

le condizioni di infettività per malattie virali trasmissibili al feto. La donna dovrà essere informata del potenziale rischio di trasmissione materno-fetale di tali patologie, anche se il rischio specifico legato alle procedure invasive non è noto.

Il prelievo deve essere preceduto da una ecografia che valuti l'epoca gestazionale, la normalità del liquido amniotico ed escluda le anomalie maggiori già rilevabili a quest'epoca.

Le procedure possono essere eseguite senza anestesia locale. Dopo il prelievo non sono necessarie profilassi antibiotiche o tocolitiche. Sarà sufficiente astenersi da sforzi fisici e dai rapporti sessuali per due giorni.

#### 4.2.2 *Amniocentesi*

##### 4.2.2.1 Descrizione e scopi

L'amniocentesi si esegue generalmente tra la 14<sup>a</sup> e la 16<sup>a</sup> settimana di gravidanza: consiste nell'aspirazione di 14-16 millilitri di liquido amniotico mediante un ago sottile che penetra nell'utero attraverso l'addome. L'inserzione dell'ago viene eseguita sotto controllo ecografico. Nelle ore immediatamente successive all'esame può verificarsi una modesta perdita di liquido amniotico (1%-2% circa dei casi), che tuttavia non causa complicazioni.

Le cellule di origine fetale contenute nel liquido così prelevato vengono fatte moltiplicare in terreni di coltura sino ad ottenere un numero adeguato di cellule in metafase su cui valutare il numero e la struttura dei cromosomi. In questo modo è possibile riconoscere i corredi cromosomici normali da quelli anormali.

Una parte del liquido amniotico prelevato viene utilizzata per la valutazione della concentrazione di Alfa Feto Proteina (AFP), sostanza che risulta elevata in presenza di alcune anomalie fetali quali, ad esempio, la spina bifida e l'onfalocele: valori anormali di AFP devono tuttavia essere considerati solo indicativi della possibilità di anomalie e non un criterio di diagnosi. Pertanto quando si riscontra un valore elevato di AFP la donna deve essere sottoposta ad accertamenti diagnostici ecografici in centri di II° livello .

Il liquido amniotico può essere utilizzato anche per lo studio di altre malattie metaboliche e malformative attraverso sia analisi biochimiche che molecolari.

#### 4.2.2.2 Rischi

La abortività spontanea nella fase della gestazione alla quale viene eseguita la amniocentesi è circa dell'1%. Il rischio aggiuntivo causato dal prelievo, stimato negli studi eseguiti dopo il 1985, più omogenei alle apparecchiature e alle tecniche attuali, è dello 0.2-0.5% . Ciascun centro è tenuto a presentare alle pazienti il rischio relativo alla propria casistica quando questa abbia raggiunto i 1000 casi. Questo rischio è sostanzialmente determinato da rottura delle membrane e/o infezioni. Non vi sono rischi stimabili di danni determinati dall'ago sul corpo del feto, nè di danni materni .

#### 4.2.2.3 Tempi di risposta e problemi diagnostici

I tempi di coltura e lettura citogenetica per l'analisi dei cromosomi vanno dalle due alle tre settimane.

I problemi tecnici sono:

fallimento di coltura. Si verifica circa due volte su 1000: in questo caso è necessario eseguire un secondo prelievo;

Pseudomosaici (in una singola piastra di coltura si sviluppano una o più colonie di cellule con corredo cromosomico anormale ). Si verifica nello 0.5-1% dei casi: si tratta spesso di un artefatto riconoscibile dal genetista;

mosaico vero (in più piastre di coltura si sviluppa una colonia con corredo cromosomico anormale). Si verifica nello 0.2-0.5% dei casi: in questa circostanza si procede ad ulteriori accertamenti sul corredo cromosomico di altre linee cellulari fetali ottenute di solito attraverso il prelievo di sangue funicolare (vedi funicolocentesi);

inversioni (l'intero braccio di un cromosoma, oppure una sua parte distale si staccano dalla posizione normale, ruotano di 180° e si riattaccano a partire dalla estremità solitamente libera; a volte la rotazione può avvenire anche a carico di un tratto intermedio del braccio cromosomico), traslocazioni (parte di un cromosoma si trova attaccato ad un altro cromosoma), cromosomi marcatori (piccolo cromosoma atipico in aggiunta ad un normale cariotipo di 46 cromosomi). In questo caso occorre verificare il corredo cromosomico dei genitori. Qualora l'anomalia non fosse ereditata, ma fosse insorta de novo, occorre approfondire l'analisi mediante tecniche di genetica molecolare per escludere che l'anomalia comporti perdita di materiale genetico. Non sempre questa analisi porta a delle conclusioni certe sulle possibili conseguenze fenotipiche della anomalia osservata;

nel caso in cui l'indicazione al prelievo sia la presenza in uno dei genitori di una traslocazione, quando questa coinvolge un cromosoma soggetto ad imprinting genomico (i seguenti cromosomi 4, 5, 7, 14, 15, 16, 17 hanno espressione genica differenziata a seconda che siano di origine paterna o materna e quindi la loro

provenienza può essere identificata) è consigliabile lo studio molecolare che consente di escludere la presenza di disomie uniparentali (entrambi i cromosomi provenienti dallo stesso genitore) nel cariotipo fetale; occorre infine ricordare che anche quando sia esclusa la presenza di alterazioni cromosomiche nel feto possono essere presenti altre anomalie non correlate al cariotipo, o rilevabili nella seconda metà della gravidanza o alla nascita.

#### 4.2.3 *IL PRELIEVO DI VILLI CORIALI (C. V. S.)*

##### 4.2.3.1 Descrizione e scopi

Il prelievo dei villi coriali si esegue generalmente tra la 10a e la 12a settimana di gravidanza: consiste nell'aspirazione, sotto controllo ecografico, di villi coriali mediante un ago che penetra nell'utero attraverso l'addome, o mediante un sottile catetere che penetra nell'utero attraverso il canale cervicale.

Nei giorni successivi al prelievo, si possono verificare nell'1-2% delle pazienti delle perdite di sangue dai genitali senza sicuro significato patologico. I villi coriali ottenuti dal prelievo sono analizzati per la valutazione del cariotipo fetale.

La relativa abbondanza di tessuto ottenibile con il prelievo di villi consente, in presenza di specifiche indicazioni, di utilizzare questo materiale anche per la diagnosi di malattie metaboliche e geniche come la fibrosi cistica, la distrofia muscolare, la anemia falciforme ed altre.

##### 4.2.3.2 Rischi

Le perdite fetali attribuibili alla esecuzione del prelievo di villi coriali sono di difficile valutazione, poiché le perdite spontanee nel primo trimestre sono percentualmente rilevanti e significativamente associate alla età materna. Il calcolo del rischio aggiuntivo può risultare molto complesso. Sulla base degli studi più recenti e dell'esperienza riportata di centri con oltre 1000 procedure/anno un rischio aggiuntivo dello 0.5-1% può essere assunto come riferimento nella consulenza. Le perdite fetali da prelievo transcervicale e transaddominale non sono significativamente diverse. Ciascun centro è tenuto a presentare alle pazienti il rischio relativo alla propria casistica quando questa abbia raggiunto i 1000 casi. La associazione con infezioni è rara e non superiore a quella rilevata all'amniocentesi. Un rischio aggiuntivo che è stato segnalato per il CVS è la sindrome degli arti corti (la cui prevalenza naturale alla nascita è di 5.4 per diecimila) Tuttavia casi di sindrome degli arti corti riportati in letteratura erano stati osservati dopo prelievi eseguiti prima della 8° settimana: la raccomandazione attuale è quella di eseguire il prelievo comunque dopo la 10° settimana.

#### 4.2.3.3 Tempi di risposta e problemi diagnostici

L'analisi citogenetica in condizioni ottimali è eseguita mediante la combinazione di due metodiche: l'analisi diretta o coltura a breve termine e la coltura a lungo termine.

- a) fallimento di coltura. Si verifica circa nell'1% dei casi;
- b) l'analisi diretta delle mitosi spontanee richiede 2-4 giorni. Il rischio di falsi normali sui preparati diretti è di circa 0.03%, pertanto è necessario il suo completamento con l'esame colturale, che richiede da 10 a 14 giorni. Il rischio di falsi anormali nei preparati diretti è del 3% circa, tuttavia nella grande maggioranza dei casi si tratta di condizioni di mosaicismo cromosomico, riarrangiamenti strutturali, trisomie inusuali. Il rischio residuo di falso patologico vero è stimabile pertanto intorno allo 0.1-0.2%. Questo rischio particolare si concentra in pazienti a basso rischio e comunque di età inferiore a 40 anni;
- c) mosaici e trisomie inusuali: sono rilevabili nel 2% circa dei casi e sono solitamente confinati alla placenta. In ogni modo, è prudente confermare od escludere il mosaicismo fetale estendendo l'analisi a campioni di liquido amniotico ottenuti con l'amniocentesi;
- d) secondo gli studi più recenti, i falsi patologici nella valutazione combinata sul preparato diretto e sulle colture a lungo termine sono virtualmente assenti (US Collaborative Study, Ledbetter et al. 1992, UK Collaborative study, ACC Working Party 1994, UK Collaborative Study, ACC Working Party 1999). Sempre combinando le metodiche il rischio di falsi normali stimabile è dello 0.01%, 0.005% o uno su diecimila-ventimila.
- e) contaminazione con cellule materne. Si verifica nello 0.5-1.8% dei casi: pur non rappresentando un problema per il genetista esperto, può tuttavia portare ad impossibilità di diagnosi sui preparati da coltura;
- f) inversioni, traslocazioni di parti dei cromosomi, cromosomi marcatori: anche in questo caso occorre valutare il cariotipo dei genitori per escludere anomalie de novo attraverso tecniche di genetica molecolare più complesse;
- g) nel caso in cui l'indicazione al prelievo sia la presenza in uno dei genitori di una traslocazione, quando questa coinvolge un cromosoma soggetto ad imprinting genomico (i seguenti cromosomi 4, 5, 7, 14, 15, 16, 17 hanno espressione genica differenziata a seconda che siano di origine paterna o materna e quindi la loro provenienza può essere identificata) è consigliabile lo studio molecolare che consente di escludere la presenza di disomie uniparentali (entrambi i cromosomi provenienti dallo stesso genitore) nel cariotipo fetale.

#### 4.2.3.4 Raccomandazioni specifiche

Occorre ricordare che la villocentesi non fornisce informazioni sul rischio di difetti di chiusura del tubo neurale e della parete addominale (la villocentesi non consente il dosaggio dell'alfafetoproteina –vedi 1.1.1). Sarà pertanto importante raccomandare alla paziente la esecuzione di una ecografia che studi adeguatamente la morfologia della colonna e dell'addome ed in generale la anatomia fetale a 20-22 settimane.

#### 4.2.4 *Prelievo di sangue funicolare (F.B.S.)*

##### 4.2.4.1 Descrizione e scopi

Il prelievo di sangue funicolare fetale (cordocentesi o funicolocentesi), consiste nell'ottenere sangue fetale direttamente dal cordone ombelicale. Questa tecnica può essere eseguita a partire da 18 settimane. La funicolocentesi consiste nella introduzione attraverso la parete addominale e la parete uterina di un ago sottile (G20 – G22) nella vena ombelicale, preferibilmente alla sua inserzione placentare. Questa manovra è guidata ecograficamente con apparecchiature ad alta risoluzione. L'inserzione dell'ago può essere preceduta da una anestesia locale. Dopo il prelievo è possibile osservare ecograficamente un gocciolamento ematico endoamniotico della durata di pochi secondi senza che questo comporti nessun rischio per il feto. Analogamente transitorie bradicardie sono osservabili senza nessuna conseguenza per il feto. Non sono riportati rischi materni conseguenti alla procedura., La relativa maggiore invasività ne consiglia l'esecuzione in regime di ricovero o in day-hospital per il controllo dello stato fetale, per quanto la procedura possa essere eseguita anche in regime ambulatoriale a condizione che siano prontamente disponibili anche presidi terapeutici complessi.

Gli scopi della funicolocentesi sono molteplici.

Il più frequente è il cariotipo "rapido". Infatti attraverso la funicolocentesi possono essere ottenuti una quantità sufficiente di linfociti fetali su cui eseguire l'analisi del cariotipo sostanzialmente con le stesse tecniche e tempi con cui lo si esegue dopo la nascita. Questa indicazione riguarda a) i fallimenti di coltura della amniocentesi; b) il ricorso tardivo alla diagnosi prenatale invasiva in pazienti con rischi specifici; c) la presenza di mosaici veri alla amniocentesi o al prelievo di villi coriali; d) il riscontro di malformazioni o dismorfismi fetali associati ad anomalie cromosomiche (l'epoca di diagnosi ecografica è solitamente tardiva e risulta dallo screening ecografico e dalla successiva ecografia di 2° livello, e quindi la possibilità di un cariotipo rapido è determinante); e) il ritardo di crescita grave e precoce, che per altro si evidenzia di solito dopo la 24° settimana; f) diagnosi e terapia delle anemie fetali, e delle trombocitopenie..

L'impiego della funicolocentesi per valutare le condizioni del feto in presenza di sieroconversione materna da patologie infettive come la toxoplasmosi, la rosolia, il citomegalovirus, il parvovirus B19 e il virus della varicella è oggi oggetto di attenta revisione, visti i risultati ottenibili con tecniche di biologia molecolare anche sul liquido amniotico.

#### 4.2.4.2 Rischi

Il rischio di perdita fetale conseguente alla funicolocentesi varia in funzione dell'epoca di gestazione ed alla sede placentare. Il rischio stimato in feti risultati non affetti dalla patologia per la quale veniva eseguito il prelievo, è dell'1%. Al di sotto della 20° settimana questo rischio può salire sino al 2-3%, mentre dopo la 28° settimana il rischio è intorno allo 0.5%.

#### 4.2.4.3 Tempi di risposta e problemi diagnostici

Quando si desidera una diagnosi citogenetica i tempi di coltura e analisi dei linfociti del sangue periferico fetale sono di 4-6 giorni. I problemi diagnostici sono del tutto sovrapponibili a quelli dell'adulto. Quando invece la indicazione sia diversa (vedi 2.3.1) tempi e problemi diagnostici sono da riferire alla specifica patologia che ha indicato il prelievo

Particolare attenzione deve sempre essere data all'atto del prelievo alla purezza del sangue fetale sia come assenza di liquido amniotico, sia come assenza di sangue materno. La sede di inserzione dell'ago dovrà essere sempre confermata ecograficamente sfruttando la iperecogenicità relativa di alcuni millilitri di soluzione fisiologica iniettata dopo il prelievo (fenomeno del "bubbling") che consente di documentare la sede intravascolare, arteriosa o venosa, dell'ago. Una parte del campione andrà sempre valutata con un analizzatore della parte corpuscolata del campione per determinare il volume globulare, l'ematocrito etc. e per confermare quindi che il sangue prelevato sia di origine fetale, non commisto a sangue materno e/o a liquido amniotico

#### 4.2.4.4 Raccomandazioni specifiche

Il prelievo di sangue fetale richiede un particolare training e un continuo mantenimento della esperienza nella sua esecuzione. E' sconsigliabile eseguire questa metodica al di fuori dei centri di diagnosi prenatale di II livello. In particolare il prelievo dovrà essere eseguito nei centri che sono conseguentemente in grado di sorvegliare e trattare la patologia per cui è stata eseguita la funicolocentesi. Il rischio di trasmissione materno-fetale di patologie infettive è maggiore nella funicolocentesi rispetto a CVS e amniocentesi.

Il prelievo deve essere preceduto da una ecografia che valuti l'epoca gestazionale, la normalità del liquido amniotico ed escluda le anomalie fetali rilevabili ecograficamente.

## 5) METODICHE DI PRECISAZIONE DEL RISCHIO FETALE

### 5.1 TRIPLO TEST

#### 5.1.1 *Premessa*

La maggior parte dei feti affetti da sindrome di Down (70%) nasce da donne che hanno una età inferiore ai 35 anni. La disponibilità di altri indicatori di rischio, oltre a quello rappresentato dall'età materna può quindi essere di grande utilità nell'identificare tra le donne di età inferiore a 35 anni quelle ad aumentato rischio di trisomia. Questo anche in considerazione del fatto che la domanda di DPP è posta oggi dalla maggioranza delle gravide, anche in giovane età. Se si accetta il principio che la diagnosi prenatale invasiva non deve essere considerata uno "screening" ma una diagnostica selettiva disponibile per popolazioni a rischio, la identificazione e l'impiego di altri indicatori oltre alla età, materna diviene essenziale.

#### 5.1.2 *Descrizione e scopi*

Il triplo test consiste nel dosaggio sul sangue materno, tra 15 e 17 settimane effettive di gestazione, di tre sostanze prodotte dal feto e dalla placenta (Alfa-feto-proteina, estriolo non coniugato e hCG). Queste tre sostanze vengono infatti prodotte in modo parzialmente diverso nel feto Down (bassi valori di alfa-feto-proteina, bassi valori di estriolo non coniugato, e alti valori di hCG) rispetto al feto normale. Le concentrazioni in cui queste sostanze si trovano nel sangue materno consente quindi di identificare quelle pazienti che, nonostante una età inferiore ai 35 anni, abbiano un rischio di avere un feto affetto superiore o uguale a una soglia di rischio ritenuta significativa. Il rischio viene stimato con calcoli statistici che valutano assieme i dosaggi ottenuti delle tre sostanze, la effettiva epoca di gestazione stimata ecograficamente, l'età della madre, il peso della madre (Questi calcoli tengono anche conto della eventuale presenza di diabete insulino-dipendente e della assunzione abitudinaria di fumo di sigaretta). Sono invece esclusi dalla possibilità di queste valutazioni le gravidanze multiple. Dopo i 35 anni l'età della madre assume un peso eccessivo nell'algoritmo di calcolo, pertanto questo test non può essere affidabilmente eseguito dopo questa età. Inoltre non eseguire una amniocentesi dopo i 35 in seguito ad un triplo test normale rischia di escludere dagli accertamenti diretti pazienti con feti affetti da sindrome di Down e da altre possibili anomalie cromosomiche che in assenza del test avrebbero invece eseguito una villocentesi o

una amniocentesi.

L'utilizzo di questo test, assunto come significativo un valore di rischio superiore o uguale a 1 caso su 250 ( a questa soglia di rischio secondo il Decreto Ministeriale dell'ottobre 98 la paziente anche di età inferiore ai 35 anni può accedere alla diagnosi prenatale invasiva anche in regime pubblico), consente di raggiungere una sensibilità nella identificazione di feti affetti del 60-65%. In pratica eseguendo l'amniocentesi a tutte le donne con un triplo test con rischio superiore a 1/250 sono identificabili il 60% dei feti Down presenti nella popolazione studiata. Con questa soglia di rischio si ottiene parallelamente un tasso di falsi positivi del 5%. Questo significa che in una popolazione di donne di età inferiore ai 35 anni in cui venga eseguito il triplo test ci si devono attendere 50 possibili risultati con rischio superiore a 1/250 per sindrome di Down ogni 1000 prelievi.

### *5.1.3 Rischi*

Il triplo test non comporta nessun rischio di tipo medico per la madre, la sua inadeguata presentazione tuttavia può comportare enormi rischi di sofferenza psicologica e la richiesta ingiustificata di DPP invasiva con conseguente rischio di perdite fetali.

### *5.1.4 Tempi di risposta e problemi diagnostici*

La risposta deve essere fornita entro 3-7 giorni al massimo al fine di poter valutare la opportunità di accedere alla DPP invasiva.

I problemi diagnostici riguardano il peso relativo dei tre analiti nella formulazione della diagnosi. Particolare attenzione andrà posta per quei casi con un valore di rischio bassissimo per la sindrome di Down, conseguente a valori molto alti di alfa-feto-proteina. Questo assetto dei tre analiti deve indurre a valutare con attenzione il rischio di spina bifida individualmente espresso dalla alfa-feto-proteina.

Analogamente bassi valori di hCG associati a bassi valori di AFP e E3 non coniugato deve indurre al sospetto di trisomia 18. Entrambi questi casi devono essere sottoposti ad esami ecografici di 2° livello o a DPP invasiva per escludere i due possibili rischi. Occorre infine ricordare che tra i casi con rischio stimato superiore a 1/300 e cariotipi normali è maggiore il rischio di ritardo di crescita fetale da patologia placentare.

### *5.1.5 Raccomandazioni*

Gli scopi di questo test (stimare il rischio di avere un feto affetto da sindrome di Down, non solo in base all'età della madre) e i suoi limiti (il risultato fornisce una stima probabilistica, ma non una diagnosi) devono essere portati a conoscenza di tutte le

gravide. La sua esecuzione deve essere quindi il risultato di una scelta esplicita da parte della paziente, dopo una adeguata informazione da parte del medico. Per i caratteri intrinseci dei calcoli statistici di valutazione del rischio, questo test non è raccomandabile a pazienti che abbiano superato i 35 anni di età.

Nei casi di test positivo non ha senso ripetere l'esame per "migliorare" la precisione diagnostica, risultati contraddittori non possono essere interpretati alla luce delle conoscenze attuali.

Non ha senso in presenza di test positivo sottoporre la paziente ad un esame ecografico. Questo, sebbene eseguito in un centro di 2° livello, non può modificare il risultato del test alla luce delle conoscenze attuali.

La paziente deve essere informata che la soglia probabilistica di rischio al di sopra della quale valutare l'opportunità di un esame invasivo come l'amniocentesi dipende da una sua scelta, anche se si assume come riferimento la soglia di rischio simile a quella rappresentata dall'età di 35 anni (circa 1/300 al parto).

Il triplo test, in quanto esame probabilistico e non diagnostico, non può essere una alternativa alla amniocentesi per quelle pazienti che esprimano un desiderio informato di conoscere con esattezza la normalità-anormalità del corredo cromosomico del feto in gestazione .

## 5.2 LA TRASLUCENZA NUCALE E ALTRI TEST BIOCHIMICI

### 5.2.1 *Raccomandazioni*

La natura ancora largamente sperimentale della misura della traslucenza nucale induce a porre alcune raccomandazioni in apertura di questo capitolo.

La associazione tra malformazioni fetali e anomalie cromosomiche è nota, ed anzi non è che la conferma prenatale delle associazioni riconosciute da sempre dalla genetica medica. La associazione tra dismorfismi fetali (ad esempio, ispessimento delle plica nucale nel secondo trimestre, femore - omero corto in un feto altrimenti normosviluppato etc) è stata oggetto di studio a partire dall'ultimo decennio, ma i risultati diagnostici sono tuttora in generale controversi. Tra questi dismorfismi uno particolarmente studiato che ha invece condotto a risultati diagnostici clinici rilevanti è rappresentato dall'aumentato spessore della traslucenza nucale tra 10 e 14 settimane di gestazione.

Questi studi sono il risultato di ricerche cliniche applicate, multicentriche, eseguite con apparecchiature ecografiche di alta qualità e da operatori preparati da uno stesso sistema di tutoraggio diretto. Non è pertanto pensabile di riprodurre i risultati ottenuti dagli studi pilota semplicemente leggendo le procedure descritte e utilizzando gli algoritmi di calcolo del rischio che possono oggi essere trovati sul "mercato nero", non autorizzati dal centro che li ha prodotti. La metodologia corretta proposta dagli studi pilota prevede una preparazione teorica dell'operatore e una

preparazione pratica presso il centro di riferimento e in seguito la esecuzione indipendente di almeno 50 esami la cui documentazione sia in seguito approvata dal centro di riferimento stesso.

Attualmente quindi questo test non deve essere considerato di esecuzione routinaria, ma può solo essere valutato da centri di diagnosi prenatale o da strutture ad essi collegati con lo scopo specifico di valutare la capacità tecnica nella esecuzione dell'esame. I risultati dovranno essere documentati dai reperti fotografici e ciascun centro periferico o operatore dovrà essere in grado di controllare i propri risultati con un adeguato follow-up. Questo consente di rivalutare a posteriori la sensibilità e i falsi positivi dello screening per ciascun centro.

La paziente deve essere informata della natura di sperimentazione clinica del test .

### *5.2.2 Descrizione e scopi*

Lo studio della translucenza nucale consiste nella misura della spessore anecogeno retronucale (margine interno-margine interno) su un piano sagittale mediale con il feto in estensione. L'esame deve essere eseguito per via transaddominale con sonde e apparecchiature ad alta risoluzione dotati di ingrandimento digitale dell'immagine. Occorre con grande attenzione non includere nella misura le membrane amniotiche eventualmente adese al corpo fetale. Per fare questo è necessario attendere i movimenti spontanei del feto. La durata dell'esame può quindi variare da pochi minuti a 20 minuti.

A valori progressivamente aumentati dello spessore della translucenza nucale, in funzione della lunghezza dell'embrione e della età materna, corrisponde un rischio progressivamente maggiore di sindrome di Down e di altre anomalie cromosomiche. Lo scopo di questo test è quindi quello di valutare il rischio individuale di avere un feto affetto da trisomie 21 o 18 o 13 o della monosomia X. La sensibilità degli algoritmi che stimano il rischio in funzione così ottenuti è circa del 70% - 75%, come tale superiore a quella rilevata per il triplo test. I falsi positivi sono del 4.5% non significativamente diversi da quelli ottenuti dal triplo test.

### *5.2.3 Rischi*

La nuchal translucency non comporta nessun rischio di tipo medico per la madre, la sua inadeguata presentazione e/o esecuzione tuttavia può comportare enormi rischi di sofferenza psicologica e/o la richiesta ingiustificata di Diagnosi prenatale precoce invasiva con conseguente rischio di perdite fetali.

### *5.2.4 Tempi di risposta e problemi diagnostici*

La risposta al test è immediata trattandosi di inserire in un algoritmo specifico computerizzato l'età materna, la lunghezza dell'embrione e lo spessore della translucenza nucale. I problemi diagnostici associati ad un aumentato spessore

della translucenza nucale sono di tipo metodologico e di tipo fisiopatologico. E' probabile che la rapida e selvaggia diffusione del test al di fuori dei centri di diagnosi prenatale porti i medici per prudenza a sovrastimare questo parametro con nefaste conseguenze sul numero di perdite fetali normali dovute alle procedure di DPP invasiva ingiustamente richieste. Un problema particolare sorge dall'eventuale conflitto tra le misure rilevate da un operatore non esperto e operatori esperti di centri di diagnosi prenatale. Il conflitto deontologico e possibilmente medico-legale potrebbe sorgere nel caso di rifiuto all'accesso alla DPP invasiva sulla base di una misura rassicurante eseguita presso un centro di diagnosi prenatale dopo un rilievo anormale eseguito da un medico non esperto.

I problemi fisiopatologici oggi noti inducono a ritenere che i casi di aumentata traslucenza nucale con cariotipo normale abbiano un rischio aumentato di cardiopatie congenite, sino al 4% e di altre malformazioni. Questi feti dovrebbero quindi essere sottoposti ad esami ecografici di 2° livello entro 22 settimane e sottoposti ad un adeguato follow-up prenatale.

#### *5.2.5 Altri test biochimici di screening eseguibili nel primo trimestre*

Lo stesso principio reso evidente dal triplo test (l'unità feto-placentare dei feti aneuploidici può produrre in modo diverso dalla norma sostanze dosabili sul sangue materno) ha portato ad identificare nella PAPP-a e nella frazione libera delle beta HCG due sostanze che per le loro diverse concentrazioni possono essere dosate nel primo trimestre di gravidanza con lo scopo di stimare il rischio che il feto sia affetto da una anomalia cromosomica.

Il vantaggio di questo test biochimico è dato dal fatto che oltre alla sindrome di Down l'anomala produzione delle sostanze dosate si associa anche alla trisomia 18, ma soprattutto dalla sua precocità di esecuzione.

Scopi, e raccomandazioni per questo test sono del tutto sovrapponibili a quanto già definito per il Triplo Test (vedere 3.1.1, 3.1.2, 3.1.4). Attualmente solo pochi laboratori in Italia sono in grado di eseguire adeguatamente questi dosaggi e di calcolare i rischi relativi. La straordinaria rapidità nella diffusione di queste metodiche rende tuttavia necessario già oggi conoscere anche questa possibilità.

## **6) REGISTRO REGIONALE DELLE MALFORMAZIONI**

La Regione deve rivalutare i criteri di registrazione delle cause di morte prenatale e neonatale precoce e le diagnosi di patologia congenita alla dimissione dai reparti di neonatologia alla luce delle recenti acquisizioni della medicina perinatale, al fine di predisporre un registro regionale di sorveglianza delle malformazioni e delle procedure di DPP invasiva. Si propone a questo scopo la formazione di una commissione consultiva mista tra i rappresentanti degli uffici regionali delegati ai rilievi epidemiologici e i rappresentanti dei centri di Diagnosi Prenatale, della Società

Lombarda di Ostetricia e Ginecologia, e della Società Italiana di Medicina Perinatale.

## **7) GUIDA CRITICA PER LE TARIFFE E I D.R.G. DELLA DIAGNOSI PRENATALE PRECOCE**

La diagnosi prenatale non invasiva di 2° livello e la diagnosi prenatale invasiva comportano l'impiego di personale altamente qualificato, di apparecchiature costose e di materiale di consumo per esami di laboratorio complessi (colture cellulari, tecniche di biologia molecolare). Vi sono due fattori che influiscono ulteriormente sui costi della diagnosi prenatale precoce: le pazienti vengono spesso riferite ai centri di diagnosi prenatale in condizione di urgenza; il completamento della diagnosi e la valutazione di possibili terapie richiedono spesso sforzi multidisciplinari. Urgenza e multidisciplinarietà richiedono strutture non rigide e molto tempo-uomo per ogni singolo caso. Occorre per questo monitorare i costi ottimali per la esecuzione di questi esami e modificare di conseguenza le tariffe previste del prontuario unico e i valori relativi dei DRG ostetrici coinvolti.

Secondo quanto già fattibile all'interno del tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale le prestazioni diagnostiche di diagnosi prenatale non invasiva (ecografia di II° livello) possono essere ben suddivise nelle diverse prestazioni erogate. Ad esempio la consulenza e un esame ecografico per una sospetta malformazione fetale deve prevedere l'ecografia ostetrica, l'ecografia morfologica (corrispondente all'ecografia d'organo della radiologia), l'ecocardiografia con color Doppler e la consulenza specialistica, per un totale di 320-360 mila lire. Tuttavia nei casi in cui la patologia diagnosticata comporti poi prestazioni più complesse, che frequentemente hanno un grande impatto sulla qualità della vita del nascituro (ad esempio un'emotrasfusione in un'ascite fetale da parvovirus, oppure un cariotipo rapido in un feto con onfalocele senza altri difetti anatomici) l'attuale sistema di tariffe e DRG comporta una assoluta sproporzione tra professionalità del personale medico di diverse discipline, costi delle apparecchiature e dei materiali impiegati e costi rimborsati che in nessun modo superiori al milione di lire. Questa condizione non rende competitive queste prestazioni di eccellenza ad alto impatto sulla qualità della vita del paziente, erogabili solo in strutture assistenziali altamente qualificate, con procedure assistenziali a basso contenuto professionale, basso costo di materiali, modesto impatto sulla qualità della salute del paziente (ad esempio procedure di dilatazione e curettage eseguite in day hospital che ottengono un rimborso per day-hospital chirurgico).

Occorre poi rilevare la inadeguatezza delle tariffe previste per le tecniche di citogenetica, tutte vicinissime o inferiori addirittura ai costi effettivi di laboratorio.

Nella misura in cui questi costi della diagnosi prenatale invasiva e non, non vengono coperti interamente, le strutture ospedaliere non troveranno nessun interesse economico nello sviluppo di questa forma di assistenza. La inadeguatezza della copertura economica di questa irrinunciabile attività assistenziale rischia di vanificare il miglioramento alla assistenza alla gravidanza che la diagnosi prenatale precoce ha sino ad ora comportato.

Si propone a questo scopo la formazione di una commissione consultiva mista tra gli uffici regionali delegati, i responsabili dei centri di Diagnosi Prenatale, la presidenza della Società Lombarda di Ostetricia e Ginecologia, e la presidenza o un delegato della Società Italiana di Medicina Perinatale, al fine di rivalutare i costi effettivi dei singoli esami e delle varie procedure assistenziali.

## 8) ALLEGATI

### 8.1 TABELLA DI RISCHIO DI TRISOMIA 21 PER ETA' ED EPOCA GESTAZIONALE

Eta'	Epoca Gestazionale (settimane)									
	10	12	14	16	18	20	25	30	35	Nascita
20	804	898	981	1053	1117	1175	1294	1388	1464	1527
25	712	795	868	933	989	1040	1146	1229	1297	1352
30	471	526	575	617	655	688	758	813	858	895
35	187	210	229	246	261	274	302	324	342	356
40	51	57	62	67	71	74	82	88	93	97

### 8.2 STANDARD DEI CENTRI DI SCREENING ECOGRAFICO

#### 8.2.1 Sede

La collocazione naturale dei Centri di screening sono le strutture ambulatoriali degli Ospedali in cui sia attiva una divisione di Ostetricia e Ginecologia con un numero di almeno 800 parti, o eventuali strutture ambulatoriali in cui vengano eseguiti almeno 500 esami anno per ogni singolo operatore ecografico. Il numero degli esami deve garantire una sufficiente esperienza dei medici ecografisti e rendere economicamente giustificato l'investimento in apparecchiature ecografiche adeguate (ecografi di fascia tecnologica media) ed il loro periodico aggiornamento e rinnovo.

#### 8.2.2 Apparecchiature

##### 8.2.2.1 Apparecchio ecografico

L'apparecchio ecografico in real-time deve essere equipaggiato con almeno una sonda da 3 a 5 MHz, meglio se una sonda singola multifrequenza. In rapporto ad esigenze costo-beneficio appare preferibile l'utilizzazione di sonde convexe grazie alla maggior duttilità che esse dimostrano nell'effettuazione di esami alle differenti epoche gestazionali. Occorre inoltre raccomandare l'uso di sonde transvaginali nel primo trimestre di gravidanza, utili soprattutto nella diagnosi precoce della patologia abortiva e della gravidanza ectopica. Il rapido sviluppo tecnologico delle apparecchiature ecografiche ha fatto sì che quelle costruite prima del 1990 non siano adeguate agli standard diagnostici mediamente attesi oggi dalla esecuzione dell'esame ecografico. Sarebbe a questo proposito opportuno verificare alla luce del

censimento regionale delle apparecchiature diagnostiche ecografiche presso le Divisioni di Ostetricia e ginecologia quali rispondono a questi standard.

### **8.2.3 *Apparecchio per documentazione iconografica***

Date le peculiarità della apparecchiatura ecografica si raccomanda l'uso di immagini ottenute con stampanti termiche o di costo simile, ad esempio su lastre di tipo radiologico. L'impiego di altro materiale fotografico di costo elevato non è giustificato per l'impiego usuale dell'immagine ecografica a scopo di documentazione.

### **8.2.4 *Tempi di esecuzione dell'esame***

I tempi di esecuzione dell'esame ecografico devono essere mediamente di 5-10 minuti nel 1° trimestre, 15-20 minuti nel 2° e nel 3° trimestre (nel programmare gli appuntamenti e' necessario tenere conto anche dei tempi di refertazione e degli altri tempi tecnici).

### **8.2.5 *Informazione della paziente***

Si raccomanda che la paziente venga informata in modo comprensibile sia sui vantaggi ed i limiti dell'ecografia ostetrica, sia per verificare quelle condizioni in cui la paziente per motivazioni etiche o religiose non desideri essere sottoposta ad un esame di diagnosi prenatale. Il modo più semplice per ottenere questo scopo è quello di allegare alla refertazione un foglio informativo, dopo averlo fatto leggere alla paziente. E' auspicabile che le Società Scientifiche sviluppino un modello di consenso informato che possa essere adottato anche nella nostra Regione.

### **8.2.6 *Dati anagrafici- anamnestici***

La paziente dovrà essere univocamente identificabile, e la presenza di indici anamnestici o fattori di rischio per anomalie congenite dovrà essere semplice ma identificabile con certezza, affinché' possa essere inviata presso un Centro di Diagnosi prenatale. I dati minimi suggeriti sono i seguenti :

- ? N° codice USL Cognome, nome, indirizzo, data di nascita, telefono.
- ? Data di esecuzione dell'esame
- ? Luogo e denominazione dell'Ambulatorio
- ? Apparecchio utilizzato
- ? Data ultima mestruazione
- ? Epoca di amenorrea (data espressa in settimane complete più i giorni)
- ? Eventuale motivo di inattendibilità anamnestica dell'ultima mestruazione.
- ? Precedenti patologie malformative fetali
- ? Fattori di rischio per anomalie congenite

- ? ereditarie, 2. infettive, 3. farmacologiche, 4. ambientali, 5. anomalie biometriche o del liquido amniotico a precedenti esami ecografici
- ? Precedenti esami ecografici (a quale settimana : )
- ? Precedente ridatazione ecografica (settimane e giorni +/- rispetto all'epoca di amenorrea : .....)

### 8.3 DOCUMENTAZIONE

#### 8.3.1 Refertazione

L'obiettivo è la definizione di standard minimi di refertazione dell'esame ecografico ostetrico di primo livello. Ciascun Centro potrà integrare questi standard con informazioni che riterrà più opportune ma non potrà non refertare quanto comunemente ritenuto dovuto dalle Società Scientifiche Italiane e Internazionali. La refertazione dovrà essere conseguente alle agli scopi e alle linee guida per raggiungerli.

#### 8.3.2 Archiviazione- Documentazione iconografica

L'archiviazione delle immagini diagnostiche deve attenersi alle leggi che regolano le diagnostiche per immagini. Il referto diagnostico rilasciato alla paziente deve essere accompagnato dai reperti probanti le conclusioni diagnostiche. Analogamente si dovrà provvedere ad un archivio semplice e consultabile come previsto dalla legge. L'archiviazione dei reperti di immagine è mandatoria nei casi di patologia accertata o di sospetto patologico. Questo ha sia scopo clinico, che medico legale, che di verifica di qualità. Occorre a questo proposito affiancare all'annuale censimento sulle apparecchiature un censimento ad hoc finalizzato a verificare la attuale disponibilità di archivi a norma di legge e pianificare un intervento che consenta un progressivo adeguamento delle strutture. Si auspica a questo proposito un esteso uso di mezzi informatici, per i bassi costi di archivio che sono oggi possibile con questi strumenti.

### 8.4 RACCOMANDAZIONI PER LA ESECUZIONE DELL'ESAME ECOGRAFICO DI SCREENING

#### 8.4.1 *Minimo standard biometrico e qualitativo per il primo trimestre*

*(Le finalità dell'ecografia del primo trimestre sono : la dimostrazione dell'impianto in sede normale della camera gestazionale e della vitalità dell'embrione, se presente, la datazione della gravidanza)*

- ? Localizzazione della camera gestazionale
- ? Diametro medio del sacco choriale (questa misurazione è necessaria solamente quando non sia possibile visualizzare l'embrione)
- ? Embrione presente/assente
- ? Numero embrioni

- ? Attivita' cardiaca presente/assente
- ? Lunghezza cranio-caudale
- ? Diametro Biparietale (quando la lunghezza cranio-caudale >50mm)
- ? Patologie uterine associate
- ? Patologie annessiali associatei

#### 8.4.2 *Minimo standard biometrico e qualitativo per il secondo e terzo trimestre*

*(Le finalita' dell'ecografia del secondo e terzo trimestre sono : studio della biometria fetale, rilievi qualitativi sul liquido amniotico e la placenta e lo screening delle malformazioni congenite, nel secondo trimestre fino a 22 settimane è possibile anche proporre una datazione della gravidanza)*

##### 8.4.2.1 Biometria

Testa:

- ? Diametro Biparietale
- ? Circonferenza Cefalica (oppure Diametro Occipito-Frontale)
- ? Diametro Trasverso del Cervelletto

Addome :

- ? Circonferenza addominale

Arti :

- ? Lunghezza femore

##### 8.4.2.2 Referti qualitativi

Liquido amniotico :

- ? Normale /diminuito/ aumentato rispetto alla norma / oligoidramnios / polidramnios

Placenta :

- ? Localizzazione ed eventuale inserzione anomala rispetto all'orifizio uterino interno.

Il rilievo di questi dati deve portare ad una conclusione chiara sulla durata della gestazione (prima della 22° settimana), sulla crescita, sulla quantità del liquido amniotico e sui caratteri della inserzione placentare.

La presenza di anomalie biometriche o qualitative del liquido amniotico possibilmente associate ad anomalie congenite deve essere chiaramente espresso.

Deve essere prevista in questi casi una consulenza con un Centro di Diagnosi Prenatale.

### 8.4.3 Criteri di esecuzione dell'esame ecografico di screening morfologico a 19-22 settimane

Esami eseguiti tra 18 e 22 settimane di gestazione consentono di valutare nel modo più adeguato l'anatomia fetale, questi esami devono includere :

- ? un controllo della *estremità cefalica e del rachide*, questo deve prevedere la misura del diametro biparietale e della circonferenza addominale sul piano identificato dal cavo del setto pellucido e della parte superiore dei talami avendo identificato la corretta collocazione centrale della falx cerebri. Il sistema ventricolare dovrà essere valutato rilevando lo spessore del corno occipitale al trigono. Il diametro transcerebellare dovrà essere rilevato. Il controllo della colonna dorsale deve essere eseguito, oltre che valutando i caratteri della fossa cranica posteriore, anche visualizzando la colonna su piani longitudinali che evidenzino il parallelismo tra processi spinosi e corpi vertebrali, o su piani trasversali che evidenzino la completezza del corpo vertebrale, apofisi trasverse e processi spinosi.
- ? Un controllo del *torace* finalizzato al rilievo della normalità dei campi polmonari, alla sede e al ritmo cardiaco. Un controllo delle 4 camere cardiache sul piano tipico che evidenzi il setto interventricolare e la proporzione tra camere destre e sinistre.
- ? Un controllo dell'*addome* finalizzato al rilievo della normale sede viscerale, la presenza dello stomaco e della vescica, la integrità della parete e la emergenza del cordone ombelicale, la presenza e i caratteri dei reni e della pelvi renale.
- ? Un controllo degli *arti* finalizzato al rilievo della lunghezza del femore, la proporzione delle altre ossa lunghe, la presenza delle mani e dei piedi e la corretta posizione delle articolazioni.

Allegato n° 4 : standard di refertazione proposto.

Nel terzo trimestre la visualizzazione anatomica può essere meno accurata per la riduzione del liquido amniotico la minor penetrabilità agli ultrasuoni delle strutture ossee fetali ossee fetali, l'aumento possibile del tessuto adiposo della gestante.

## 8.5 STANDARD DEI CENTRI ECOGRAFICI DI II LIVELLO

### 8.5.1 Sede

Il Servizio deve avere sede presso un'Azienda Ospedaliera o una Clinica Universitaria.

### **8.5.2 Strutture**

Deve esistere un servizio di accettazione e segreteria per gli appuntamenti. Il personale addetto deve essere collocato in modo da poter contattare rapidamente il personale medico in servizio per poter valutare gravità e urgenza delle richieste. E' auspicabile che il personale paramedico venga preparato alle problematiche generali, diagnostiche e di rapporto con i pazienti, inerenti alla diagnosi prenatale. Deve essere disponibile una sala di consultazione che consenta di comunicare la diagnosi e discuterla con la "privacy" necessaria onde evitare che la coppia non possa materialmente esporre tutti i propri dubbi e problemi.

Data la imprevedibile durata di ciascun esame (30 minuti, un'ora, due ore) si raccomanda che la sala di attesa sia confortevole, comunque dotata di un numero adeguato di posti a sedere.

### **8.5.3 Apparecchiature**

L'apparecchio ecografico deve essere aggiornato e comunque dotato di sonde transaddominali di frequenza variabile tra i 3.0 e almeno i 5.0 MHz, sonde endovaginali ad alta frequenza >5.0 MHz implementato con Doppler-pulsato e Doppler-colore (apparecchiature di fascia tecnologica alta).

Nel centro devono essere disponibili strumentazione e materiali di impiego specifico per tutte le tecniche di diagnosi prenatale invasiva.

### **8.5.4 Tempi di esecuzione dell' esame**

Ciascun esame deve poter durare il tempo necessario a raggiungere un adeguato convincimento diagnostico. La programmazione degli esami dovrà pertanto tenere conto di questa peculiare necessità.

### **8.5.5 Documentazione**

La documentazione fotografica per il referto e per l'archivio deve essere garantita per ciascun esame. La disponibilità di archiviazione di immagini dinamiche è raccomandata soprattutto per le patologie cardiovascolari.

### **8.5.6 Personale**

Il personale medico deve avere una documentata formazione specifica in campo di anomalie congenite, acquisita con almeno tre anni di attività presso un centro qualificato, e possedere esperienza in tutte le metodiche di diagnosi prenatale invasiva.

### **8.5.7 Collaborazione**

Il Centro deve disporre di una rete di collaborazioni, interne o esterne alla struttura, che consenta di affrontare con la necessarie interdisciplinarietà le patologie fetali al

fine di poter definire nel modo più adeguato la diagnosi, la prognosi e il programma terapeutico. Ideale sarebbe al fine di ottimizzare i costi e nello stesso tempo la necessità di comunicazione diretta che queste collaborazioni venissero strutturate attraverso i moderni sistemi telematici che consentono la consultazione audio-video diretta:

- ? Genetista
- ? Chirurgo pediatra
- ? Cardiologo pediatra
- ? Cardiochirurgo
- ? Neurochirurgo
- ? Anatomopatologo
- ? Psicologo

#### *8.5.8 Criteri di accesso*

- ? Sospetta patologia malformativa all'esame di screening.
- ? Indice di rischio all'esame di screening: polioidramnios, oligoidramnios.
- ? Mosaicismo o alterazioni del cariotipo con fenotipo non conosciuto
- ? Elevata alfa-fetoproteina secondo gli standard di normalità
- ? Rischio anamnestico di anomalia strutturale extracardiaca o cardiaca
- ? Precedente figlio con anomalia strutturale
- ? Figlio o un genitore con anomalia autosomica dominante con segni ecograficamente rilevabili.
- ? Esposizione ad agenti teratogeni nella fase di organogenesi
- ? Infezioni a trasmissione materno-fetale
- ? Diabete insulino-dipendente
- ? Precedente morte endouterina fetale senza diagnosi.

## 9) CONSENSO INFORMATO: AMNIOCENTESI

### 9.1 CHE COSA È L'AMNIOCENTESI

L'amniocentesi consiste nell'aspirazione di una piccola quantità di liquido amniotico (il liquido che circonda il feto) mediante un ago che penetra nell'utero attraverso l'addome. L'inserzione dell'ago viene eseguita sotto controllo ecografico. Nel liquido prelevato sono contenute cellule che originano dalla pelle, dai polmoni, dalla vescica del bambino e da altri tessuti ancora. Queste cellule e il liquido vengono studiati per rilevare alcune anomalie possibili del feto. Questo esame viene eseguito di solito tra 14 e 16 settimane.

### 9.2 CONDIZIONI DI RISCHIO PER IL FETO CHE POSSONO INDICARE L'ESECUZIONE DELL'AMNIOCENTESI

#### 9.2.1 *Età' materna: No.. Si...*

Il rischio di anomalia cromosomica (nello specifico la sindrome di Down) nel feto è correlata all'età materna: all'aumentare dell'età materna aumenta in percentuale il rischio che il feto sia portatore di anomalia cromosomica. In particolare, per una età materna di .....anni , il rischio di anomalia cromosomica nel feto risulta essere pari a 1/.....

#### 9.2.2 *Anomalie ecografiche: No... Si...*

Il riscontro ecografico di anomalie a carico di alcuni organi fetali, o la presenza di segni ecografici particolari nella morfologia (traslucenza o plica nucale, dismorfismi\*) o nella crescita fetale, rappresentano un indicatore di rischio per anomalia cromosomica nel feto.

L'esame ecografico fetale, eseguito in data alla ..... settimana di gestazione, ha evidenziato la presenza del seguente quadro morfologico fetale:

.....

Il rischio che a tale quadro ecografico sia correlata una anomalia cromosomica può essere stimato pari a 1/ .....

#### 9.2.3 *Anomalie della concentrazione nel sangue materno di sostanze prodotte dalla placenta e dal feto (Triplo Test, Bi test \*, etc.) : No... Si...*

Il dosaggio sul sangue materno o sulle urine di alcune sostanze prodotte dalla placenta può rilevare un rischio aumentato di anomalia cromosomica. Questi test servono a valutare per ogni singola paziente la probabilità di avere un bambino affetto dalla sindrome di Down. Il test ..... eseguito alla ..... settimana ha rilevato un rischio pari a 1/.....

#### 9.2.4 Anamnesi personale familiare: No... Si

Qualora vi siano stati, nella storia riproduttiva materna o familiare, individui affetti da anomalie cromosomiche, il rischio di ricorrenza può essere valutato sulla base del tipo di anomalia presentata e dell'età materna al momento del concepimento. Attualmente la paziente presenta, nell'anamnesi personale-familiare, il seguente fattore di rischio per anomalie cromosomiche .....  
.....con rischio di anomalia cromosomica fetale pari a 1/.....

#### 9.2.5 Sospette anomalie cromosomiche riscontrate dall'esame dei villi coriali: No.... Si....

I villi coriali sono parte del tessuto placentare che può essere prelevato tra 10 e 12 settimane per valutare i cromosomi del feto. Placenta e feto derivano ovviamente dallo stesso uovo fecondato, ma vi possono essere per varie ragioni differenze o sospette differenze tra i cromosomi della placenta e quelli del feto. L'analisi dei villi coriali ha rilevato la presenza di :.....  
.....per la quale condizione si rende necessaria la valutazione dei cromosomi esaminabili sul liquido amniotico.

*\* la legislazione attuale non riconosce queste condizioni come sufficienti per accedere alla diagnosi prenatale invasiva in strutture pubbliche*

### 9.3 CONSENSO INFORMATO PER LA ESECUZIONE DELLA AMNIOCENTESI PRECOCE PER DIAGNOSI PRENATALE

Io sottoscritta ..... richiedo che venga eseguita la procedura per prelevare il liquido amniotico con lo scopo di studiare il numero e la forma dei cromosomi del feto e di valutare il contenuto di alfa-feto-proteina. La tecnica con cui viene eseguita la amniocentesi mi è stata spiegata. Mi sono anche stati spiegati e accetto i limiti e i possibili problemi sotto elencati:

- 1 Il passaggio dell'ago attraverso l'addome e l'utero può comportare qualche dolore, di solito lieve e di breve durata
- 2 Circa in 2 casi su 100 (2%) in seguito all'amniocentesi si possono avere problemi minori come crampi all'utero, piccole perdite ematiche o di liquido dalla vagina, più raramente sintomi come febbre, dolori e persino brividi. Qualora questo avvenisse, devo mettermi immediatamente in contatto con il centro presso cui ho eseguito il prelievo.
- 3 In seguito all'amniocentesi si può correre il rischio di perdere la gravidanza in 1 caso su 200-400 prelievi circa. Questo rischio è un rischio aggiuntivo a quello di 1

caso su 100 circa che esiste di perdere la gravidanza tra 14 e 20 settimane anche senza eseguire l'amniocentesi.

- 4 In 1 caso su 100 vi è la possibilità che alla prima inserzione dell'ago non si riesca a prelevare il liquido amniotico. In queste condizioni si può ripetere il prelievo una seconda volta. Nei rarissimi casi di ulteriore insuccesso di solito il prelievo viene programmato per la settimana successiva.
- 5 In 2 casi su 1000 circa può succedere che le cellule presenti nel liquido amniotico prelevato non crescano a sufficienza per permettere una diagnosi. Questo non significa che il feto ha dei problemi, il prelievo dovrà essere tuttavia ripetuto per avere risultati attendibili.
- 6 La crescita delle cellule prelevate con il liquido amniotico e la valutazione dei cromosomi in esse contenuti richiede 14-18 giorni
- 7 Vi possono essere particolari risultati (circa 1 caso su 100) che richiedono per una corretta interpretazione la esecuzione di un prelievo di sangue dal cordone ombelicale del feto, o l'esame dei cromosomi miei e del padre del bambino; a volte anche questi esami non consentono una interpretazione definitiva di normalità o anormalità.
- 8 Anche se il numero e la forma dei cromosomi è normale vi possono essere anomalie genetiche anche gravi non rilevabili dalla amniocentesi, così pure vi possono essere malformazioni a carico del feto che non sono comunque identificabili dall'esame dei cromosomi.
- 9 In ogni caso le possibili anomalie e il loro significato mi verranno spiegati dai medici ai quali ho richiesto l'esecuzione di questo esame.
- 10 In caso di anormalità dei risultati la mia eventuale richiesta di interruzione verrà valutata secondo la legge.
- 11 L'esecuzione della amniocentesi dipende in ogni momento dalla mia volontà. La mia firma che scrivo qui di seguito indica che ho letto e compreso il significato dei suddetti punti, che ho potuto discutere i problemi elencati e che quindi ho potuto valutare tutte le notizie necessarie per richiedere in modo informato di essere sottoposta alla amniocentesi.

Firma (paziente) ..... Data .....

Firma (medico) ..... Data .....

Firma (testimone).....Data.....

## 9.4 GUIDA ALLA PRESENTAZIONE DEL CONSENSO INFORMATO

### 9.4.1 *A che cosa può servire l'amniocentesi*

L'amniocentesi può dire se il numero e la forma dei cromosomi sono normali. I cromosomi sono microscopici bastoncelli contenuti nel nucleo delle cellule che portano le informazioni genetiche che determinano la normalità dello sviluppo degli organi e delle loro funzioni. Metà dei cromosomi derivano dalla madre, metà derivano dal padre. I cromosomi delle cellule normali sono 46 e hanno una forma specifica. Quarantaquattro di questi sono numerati a coppie, da 1 a 22, due sono chiamati X e Y e sono quelli che determinano il sesso. Quando il numero e la forma dei cromosomi sono anormali vi possono essere nel feto anomalie e/o ritardo mentale. Nella sindrome di Down (il mongoloidismo) per esempio vi sono 47 cromosomi a causa di un cromosoma 21 in più.

Nel liquido amniotico viene inoltre dosata una sostanza chiamata alfa-feto-proteina (AFP). Questa sostanza è presente nel liquido amniotico in piccolissime quantità. Quando nello sviluppo del feto si formano delle aperture nella colonna dorsale - spina bifida-, o nella scatola cranica -encefalocele-, o nella parete addominale -gastroschisi o onfalocele- l'AFP fuoriesce dai fluidi del feto e la sua quantità nel liquido amniotico aumenta moltissimo. A volte l'AFP può essere aumentato anche in assenza di qualunque difetto. Quindi, quando con l'amniocentesi si trovano alti valori di AFP occorre sottoporre il feto ad un esame ecografico accurato.

Oltre a questi due esami possono essere eseguite molti altri tests. Questi vengono però consigliati dal medico quando vi sono particolari problemi ereditari nella famiglia o sospetti particolari derivati da altri test eseguiti in gravidanza.

### 9.4.2 *Che cosa NON può dire l'amniocentesi*

Come abbiamo visto l'amniocentesi non può identificare tutti i difetti del bambino. Molte malformazioni non sono associate ad anomalie dei cromosomi, e potranno eventualmente essere osservate solo con un accurato esame ecografico tra 19 e 22 settimane di gravidanza. Vi possono poi essere problemi che riguardano l'anatomia, o altre funzioni dell'organismo che non possono essere riconosciute prima della nascita.

### 9.4.3 *In che cosa consiste l'esecuzione della amniocentesi.*

L'amniocentesi può essere eseguita ambulatorialmente. Prima dell'amniocentesi avrete già avuto un colloquio con il medico per rivalutare i contenuti di queste informazioni, per valutare la necessità di esami particolari e un esame ecografico per accertare che la gravidanza sia in regolare evoluzione. Il medico avrà discusso con voi gli scopi e i problemi dell'amniocentesi e avrà controllato il gruppo

sanguigno e gli esami di controllo per le malattie virali eventualmente trasmissibili al feto.

Il prelievo viene eseguito dopo avere controllato accuratamente con l'ecografia la crescita del feto, la quantità di liquido amniotico e avere controllato, per quanto possibile a quest'epoca, la normalità del feto. A questo punto il medico cercherà con l'ecografia il punto migliore dove inserire l'ago per prelevare il liquido amniotico (si tratta di un ago molto sottile, come quello per le iniezioni intramuscolari, ma ovviamente più lungo). Identificato il punto migliore, si sterilizza la cute intorno al punto scelto e sempre sotto guida ecografia si inserisce l'ago attraverso la parete addominale e la parete dell'utero sino a raggiungere il liquido intorno al feto. Si preleva una piccola quantità che costituisce circa il 10% di tutto il liquido. Questo si riformerà poi nel giro di poche ore. L'inserimento dell'ago può dare un piccolo dolore e una sensazione di crampo lieve quando l'ago attraverso la parete dell'utero. Il prelievo dura uno o due minuti al massimo. La maggior parte delle pazienti descrivono l'amniocentesi come appena poco fastidiosa.

#### *9.4.4 Che cosa è necessario fare prima e dopo l'amniocentesi*

Non vi sono particolari precauzioni da seguire prima dell'amniocentesi. È possibile fare un pasto o una colazione leggera. Dopo l'amniocentesi non è necessaria la somministrazione di antibiotici o di farmaci per fare rilasciare l'utero. È sufficiente astenersi da sforzi fisici e dai rapporti sessuali per due giorni.

#### *9.4.5 Quali sono i possibili problemi che si possono avere in seguito all'amniocentesi?*

La maggior parte delle pazienti tollerano bene la procedura e non hanno alcuna complicazione. L'amniocentesi è tuttavia un esame invasivo e può comportare i seguenti rischi

**aumentato rischio di aborto:** La abortività spontanea nella fase della gestazione alla quale viene eseguita la amniocentesi è circa dell'1%. Il rischio aggiuntivo causato dal prelievo è di 1 caso ogni 200-400 prelievi. Ogni centro è tenuto a informare sul rischio realmente osservato nella sua attività. Questo rischio è sostanzialmente determinato da rottura delle membrane e/o infezioni. Non vi sono rischi stimabili di danni determinati dall'ago sul corpo del feto, né di danni materni

**Altre complicazioni:** nel 2% dei casi in seguito al prelievo, nelle ore immediatamente successive all'esame, può verificarsi talvolta una modesta perdita di liquido, crampi all'utero, piccole perdite di sangue, o febbre. Quando questo si verifica bisogna immediatamente mettersi in contatto con il centro per i consigli o le terapie del caso. Di solito queste complicità precoci scompaiono senza ulteriori problemi. In una piccola percentuale di casi difficilmente valutabile queste complicità possono persistere e aumentare il rischio di parto prematuro.

Difficoltà del prelievo: Molto raramente, meno dell'1% dei casi, non si riesce a prelevare liquido al primo prelievo. In questi casi è necessario fare un secondo prelievo. Se anche questo dovesse fallire l'esame deve essere programmato una settimana dopo.

#### *9.4.6 Quando sarà terminato l'esame dei cromosomi? Quali problemi vi possono essere?*

Le cellule contenute nel liquido vengono fatte crescere e moltiplicare per alcuni giorni, quando sono in numero sufficiente viene eseguito l'esame dei cromosomi. Questo richiede dalle due alle tre settimane.

Talvolta (2/1000) può succedere che la coltura di cellule non si sviluppi e che quindi non sia possibile effettuare la lettura dei cromosomi. In questo caso è necessario eseguire un secondo prelievo.

È possibile invece che il risultato possa lasciare spazio a dubbi di interpretazione (1 caso su 200-500 circa). In questo caso si può procedere a ulteriori accertamenti sul corredo cromosomico di altre linee cellulari fetali ottenute attraverso il prelievo di sangue funicolare, oppure occorre verificare il corredo cromosomico dei genitori. Alcune anomalie del numero e della forma dei cromosomi sono note per essere associate alla nascita di bambini che possono avere anomalie fisiche o mentali che variano da difetti minimi e a volte irrisolvibili, sino a condizioni invece molto gravi. Questa variabilità non sempre può essere riconosciuta e prevista al momento della amniocentesi e comunque entro la 22 settimana. Infine anche se il numero e la forma dei cromosomi è normale vi possono essere anomalie genetiche anche gravi non rilevabili dalla amniocentesi né da nessun altro esame citogenetico comune.

## **10) CONSENSO INFORMATO: VILLOCENTESI**

### **10.1 CHE COSA È LA VILLOCENTESI**

La villocentesi o CVS, consiste nell'aspirazione di una piccola quantità di villi coriali dalla placenta (i villi coriali sono microscopiche ramificazioni che formano la parte più esterna della placenta). Il prelievo viene fatto con un ago sottile guidato dall'ecografia verso la placenta. L'ago viene solitamente inserito attraverso l'addome. In alcune condizioni il prelievo viene eseguito con un sottile catetere che viene fatto passare attraverso il collo dell'utero, sempre guidato dall'ecografia. I villi coriali contengono cellule che originano dallo stesso uovo fecondato da cui origina il feto. Queste cellule vengono studiate per rilevare alcune anomalie possibili del feto. Questo esame viene eseguito di solito tra 10 e 12 settimane

## 10.2 CONDIZIONI DI RISCHIO PER IL FETO CHE POSSONO INDICARE L'ESECUZIONE DELLA VILLOCENTESI

### 10.2.1 *Eta' materna: No.. Si...*

Il rischio di anomalia cromosomica (nello specifico la sindrome di Down) nel feto è correlata all'età materna: all'aumentare dell'età materna aumenta in percentuale il rischio che il feto sia portatore di anomalia cromosomica. In particolare, per una età materna di .....anni , il rischio di anomalia cromosomica nel feto risulta essere pari a 1/.....

### 10.2.2 *Malattie genetiche: No... Si...*

Alcune malattie causate da alterazioni della sequenza del DNA, a carico di geni specifici, possono essere diagnosticate in utero mediante l'analisi del DNA ottenuto da prelievo dei villi coriali. La diagnosi di malattia del feto può essere fatta solo se è stata identificata in entrambi i genitori la presenza della alterazione genetica riscontrata. La coppia risulta portatrice della seguente malattia genetica ... .. con un rischio di aver un feto affetto pari a 1/.....

### 10.2.3 *Anomalie ecografiche: No... Si...*

Il riscontro ecografico di anomalie a carico di alcuni organi fetali, o la presenza di segni ecografici particolari nella morfologia (traslucenza nucale, dismorfismi\*) o nella crescita fetale, rappresentano un indicatore di rischio per anomalia cromosomica nel feto. L'esame ecografico fetale, eseguito alla ..... settimana di gestazione, ha evidenziato la presenza del seguente quadro morfologico fetale: .....il rischio che a tale quadro ecografico sia correlata una anomalia cromosomica può essere stimato pari a 1/ .....

### 10.2.4 *Anomalie della concentrazione nel sangue materno di sostanze prodotte dalla placenta e dal feto (Bi test, etc\*.) : No... Si...*

Il dosaggio sul sangue materno di alcune sostanze prodotte dalla placenta può rilevare un rischio aumentato di anomalia cromosomica. Questi test servono a valutare per ogni singola paziente la probabilità di avere un bambino affetto dalla sindrome di Down. Il test ..... eseguito alla ..... settimana ha rilevato un rischio pari a 1/.....

### 10.2.5 *Anamnesi personale familiare: No... Si...*

Qualora vi siano stati, nella storia riproduttiva materna o familiare, individui affetti da anomalie cromosomiche, il rischio di ricorrenza può essere valutato sulla base del tipo di anomalia presentata e dell'età materna al momento del concepimento.

Attualmente la paziente presenta, nell'anamnesi personale-familiare, il seguente fattore di rischio per anomalie cromosomiche .....  
.....con rischio di anomalia cromosomica fetale pari a 1/.....

*\* la legislazione attuale non riconosce queste condizioni come sufficienti per accedere alla diagnosi prenatale invasiva in strutture pubbliche*

### 10.3 CONSENSO INFORMATO PER LA ESECUZIONE DELLA VILLOCENTESI

Io sottoscritta ..... richiedo che venga eseguito il prelievo dei villi coriali. La tecnica con cui viene eseguita la villocentesi mi è stata spiegata.

Sono stata anche informata che l'esame dei cromosomi può essere eseguito tra 14 e 16 settimane con un'altra tecnica, denominata amniocentesi. Così informata ho comunque scelto di sottopormi al prelievo dei villi coriali.

Mi sono anche stati spiegati e accetto i limiti e i possibili problemi di questa tecnica sotto elencati:

- 1) Il passaggio dell'ago attraverso l'addome e l'utero può comportare qualche dolore, di solito lieve e di breve durata
- 2) In 2-5 casi su 100 circa (2%-5% ) in seguito alla villocentesi si possono avere problemi minori come crampi all'utero, piccole perdite ematiche o di liquido dalla vagina, più raramente sintomi come febbre, dolori e persino brividi. Qualora questo avvenisse, devo mettermi in contatto con il centro presso cui ho eseguito il prelievo.
- 3) In seguito alla villocentesi si può correre il rischio di perdere la gravidanza in 1 caso su 100-200 prelievi circa. Questo rischio è un rischio aggiuntivo a quello di 2-3 casi su 100 circa che esiste di perdere la gravidanza tra 10 e 12 settimane anche senza eseguire la villocentesi.
- 4) In 1 caso su 100 vi è la possibilità che alla prima inserzione dell'ago non si riesca a prelevare una quantità sufficiente di villi. In queste condizioni si può ripetere il prelievo una seconda volta. Nei rarissimi casi di ulteriore insuccesso verrà programmata una amniocentesi 2-4 settimane dopo.
- 5) In 2 casi su 1000 circa può succedere che le cellule presenti nei villi non crescano a sufficienza per permettere una diagnosi definitiva. Questo non significa che il feto ha dei problemi, è possibile che in seguito al fallimento della coltura mi verrà proposto di eseguire una amniocentesi 2-4 settimane dopo, per poter completare la diagnosi.

- 6) Dopo 2 o 3 giorni mi potrà essere comunicata una diagnosi preliminare. A volte questa lettura rapida dei cromosomi non è possibile. In ogni caso dovrò attendere 10-15 giorni per avere il risultato definitivo.
- 7) Vi possono essere particolari risultati (circa 2 casi ogni 100 esami) che richiedono per una corretta interpretazione la esecuzione di un prelievo di liquido amniotico 2-4 settimane dopo, o l'esame dei cromosomi miei e del padre del bambino; raramente anche questi esami non consentono una interpretazione definitiva di normalità o anormalità.
- 8) Anche se il numero e la forma dei cromosomi è normale vi possono essere anomalie genetiche anche gravi non rilevabili dalla villocentesi né dalla amniocentesi, così pure vi possono essere malformazioni a carico del feto che non sono comunque identificabili dall'esame dei cromosomi.
- 9) In ogni caso le possibili anomalie e il loro significato mi verranno spiegati dai medici ai quali ho richiesto l'esecuzione di questo esame.
- 10) In caso di anormalità dei risultati la mia eventuale richiesta di interruzione verrà valutata secondo la legge

L'esecuzione della villocentesi dipende in ogni momento dalla mia volontà. La mia firma che scrivo qui di seguito indica che ho letto e compreso il significato dei suddetti punti, che ho potuto discutere i problemi elencati e che quindi ho potuto valutare tutte le notizie necessarie per richiedere in modo informato di essere sottoposta alla villocentesi.

Firma (paziente) ..... Data .....

Firma (medico) ..... Data .....

Firma (testimone).....Data.....

## 10.4 GUIDA ALLA PRESENTAZIONE DEL CONSENSO INFORMATO

### 10.4.1 *A che cosa può servire la villocentesi*

La villocentesi può dire se il numero e la forma dei cromosomi sono normali. I cromosomi sono microscopici bastoncelli contenuti nel nucleo delle cellule che portano le informazioni genetiche che determinano la normalità dello sviluppo degli organi e delle loro funzioni. Metà dei cromosomi derivano dalla madre, metà derivano dal padre. I cromosomi delle cellule normali sono 46 e hanno una forma specifica. Quarantaquattro di questi sono numerati a coppie, da 1 a 22, mentre i cromosomi numero 45 e 46 sono chiamati X e Y e sono quelli che determinano il sesso. Quando il numero e la forma dei cromosomi sono anormali vi possono essere

nel feto anomalie e/o ritardo mentale. Nella sindrome di Down (il mongoloidismo) per esempio vi sono 47 cromosomi a causa di un cromosoma 21 in più.

Oltre a questi due esami possono essere eseguite molti altri test. Questi vengono però consigliati dal medico quando vi sono particolari problemi ereditari nella famiglia o sospetti particolari derivati da altri test eseguiti in gravidanza.

#### *10.4.2 Che cosa NON può dire la villocentesi*

Come abbiamo visto la villocentesi non può identificare tutti i difetti del bambino. Molte malformazioni non sono associate ad anomalie dei cromosomi, e potranno eventualmente essere osservate solo con un accurato esame ecografico tra 19 e 22 settimane di gravidanza. Vi possono poi essere problemi che riguardano l'anatomia, o altre funzioni dell'organismo che non possono essere riconosciute prima della nascita.

#### *10.4.3 In che cosa consiste l'esecuzione della villocentesi.*

La villocentesi può essere eseguita ambulatorialmente. Prima della villocentesi avrete già avuto un colloquio con il medico per a) rivalutare i contenuti di queste informazioni, b) per valutare la necessità di esami particolari, c) per controllare eventuali infezioni vaginali che richiedono di essere curate prima della villocentesi, e d) un esame ecografico per accertare che la gravidanza sia in regolare evoluzione. Il medico avrà discusso con voi gli scopi e i problemi della villocentesi e avrà controllato il gruppo sanguigno e gli esami di controllo per le malattie virali eventualmente trasmissibili al feto.

Il prelievo viene eseguito dopo avere controllato accuratamente con l'ecografia la crescita del feto, la quantità di liquido amniotico e la parte dell'utero su cui si è inserita la placenta, per decidere dove inserire l'ago per il prelievo. Il modo più comune per prelevare i villi è quello di inserire l'ago attraverso la cute dell'addome. Identificato il punto migliore si sterilizza la cute intorno al punto scelto e sempre sotto guida ecografica si inserisce l'ago attraverso la parete addominale e la parete dell'utero sino a raggiungere la parte più periferica della placenta. Raggiunta la placenta i villi vengono prelevati facendo una delicata aspirazione con una siringa (prelievo transaddominale). In alcune particolari condizioni il medico può decidere che il modo migliore di prelevare i villi è quello di far passare un sottile catetere semirigido attraverso il collo dell'utero sino alla placenta, sotto guida ecografica,. Per fare questo tipo di prelievo occorre che la paziente sia in posizione ginecologica, per poter inserire lo speculum, disinfettare la vagina, visualizzare il collo dell'utero. L'inserimento dell'ago può dare un piccolo dolore, e una sensazione di crampo lieve quando l'ago attraverso la parete dell'utero (prelievo transaddominale). Il prelievo dura uno o due minuti al massimo. La maggior parte delle pazienti descrivono la villocentesi come poco dolorosa.

#### *10.4.4 Che cosa è necessario fare prima e dopo la villocentesi*

Non vi sono particolari precauzioni da seguire prima della villocentesi. È possibile fare un pasto o una colazione leggera. Dopo la villocentesi non sono necessarie la somministrazione di antibiotici o di farmaci per fare rilasciare l'utero. È sufficiente astenersi da sforzi fisici e dai rapporti sessuali per due giorni.

#### *10.4.5 Quali sono i possibili problemi che si possono avere in seguito alla villocentesi*

La maggior parte delle pazienti tollerano bene la procedura e non hanno alcuna complicazione. La villocentesi è tuttavia un esame invasivo e può comportare i seguenti rischi

**aumentato rischio di aborto:** La abortività spontanea nella fase della gestazione alla quale viene eseguita la villocentesi varia dal 2% al 4%. Il rischio aggiuntivo causato dal prelievo è di 1 caso ogni 100-200 prelievi. Ogni centro è tenuto a informare sul rischio realmente osservato nella sua attività. Non vi sono rischi stimabili di danni determinati dall'ago sul corpo del feto, nè di danni materni

**Altre complicazioni:** nel 2% - 5% dei casi in seguito al prelievo nelle ore immediatamente successive all'esame può verificarsi talvolta una modesta perdita di sangue o di liquido, crampi all'utero, o febbre. Quando questo si verifica bisogna immediatamente mettersi in contatto con il centro per i consigli o le terapie del caso. Di solito queste complicanze precoci scompaiono senza ulteriori problemi. In una piccola percentuale di casi, difficilmente valutabile, queste complicanze possono persistere e aumentare il rischio di parto prematuro.

**Difficoltà del prelievo:** Molto raramente, meno dell'1% dei casi, non si riesce a prelevare una quantità sufficiente di villi. In questi casi è necessario fare un secondo prelievo. Se anche questo dovesse fallire può venire consigliata una amniocentesi 2-4 settimane dopo.

#### *10.4.6 Quando sarà terminato l'esame dei cromosomi? Quali problemi vi possono essere?*

Quando la quantità di villi prelevata è adeguata, parte delle cellule contenute nei villi possono essere studiate direttamente e un risultato preliminare può essere valutato dopo 2 o 3 giorni. Per avere un risultato definitivo le cellule dei villi vengono fatte crescere e moltiplicare per alcuni giorni, e quando sono in numero sufficiente viene eseguito l'esame dei cromosomi. Questo richiede 10 - 14 giorni.

Talvolta (2/1000) può succedere che la coltura di cellule non si sviluppi e che quindi non sia possibile effettuare la lettura dei cromosomi. In questo caso è necessario eseguire un secondo prelievo.

E' possibile invece che il risultato possa lasciare spazio a dubbi di interpretazione (3 casi su 100). In questo caso si può procedere a ulteriori accertamenti sul corredo cromosomico di altre linee cellulari fetali ottenute attraverso l'amniocentesi, oppure occorre verificare il corredo cromosomico dei genitori. Alcune anomalie del numero e della forma dei cromosomi sono note per essere associate alla nascita di bambini che possono avere anomalie fisiche o mentali che variano da difetti minimi e a volte irriconoscibili, sino a condizioni invece molto gravi. Questa variabilità non sempre può essere riconosciuta e prevista al momento della villocentesi o della amniocentesi e comunque entro la 22 settimana.

Occorre infine ricordare che, poiché la placenta può avere cellule in qualche modo diverse da quelle fetali, vi è circa una possibilità su 500-1000 esami che venga fatta una diagnosi di anomalità in feti che sono invece normali.

Infine anche se il numero e la forma dei cromosomi è normale vi possono essere anomalie genetiche anche gravi non rilevabili dalla villocentesi né da nessun altro esame citogenetico comune.

## 11) CONSENSO INFORMATO: TRIPLO TEST

Il Triplo-test biochimico consiste in un prelievo di sangue materno.

Il Triplo-test si esegue tra 15 e 18 settimane di gravidanza, preferibilmente tra la 15° e la 16° settimana.

Serve a conoscere la probabilità che il feto sia affetto da trisomia 21 (sindrome di Down). Inoltre valuta la concentrazione della alfafetoproteina, una sostanza che dà informazioni sulla probabilità che il feto sia affetto da alcuni tipi di malformazione.

In entrambi i casi il risultato del triplo- test non è una diagnosi, ma esprime solo una probabilità.

La probabilità che il bambino sia affetto da trisomia 21 è considerata elevata quando il triplo-test è un numero compreso tra 1/1 e 1/250.

In questo caso la donna può scegliere di effettuare l'esame diagnostico, l'amniocentesi, in una struttura di Diagnosi Prenatale pubblica.

La probabilità che il bambino sia affetto da alcune malformazioni viene considerata elevata quando il valore dell'alfafetoproteina è superiore a 2.5 MoM.

In questo caso la donna può scegliere di effettuare l'esame diagnostico, l'ecografia, in un Centro di Diagnosi Prenatale.

La mia firma che scrivo qui di seguito indica che ho letto e compreso il significato dei suddetti punti, che ho potuto discutere i problemi elencati e che quindi ho potuto valutare tutte le notizie necessarie per richiedere in modo informato di essere sottoposta a questo esame.

Firma (paziente) ..... Data .....

Firma (medico) ..... Data .....

Firma (testimone).....Data.....