

# **La sfida della vita**

Screening e diagnosi prenatale



# **La sfida della vita**

Screening e diagnosi prenatale

A cura di  
Pontificia Accademia per la Vita

**PICCIN**

Tutti i diritti sono riservati.

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali.

ISBN 978-88-299-3290-0

Stampato in Italia

---

© 2022 by Piccin Nuova Libreria S.p.A. Padova  
[www.piccin.it](http://www.piccin.it)



## Prefazione

---

Negli anni recenti l'innovazione in campo medico ha conosciuto una crescente accelerazione. Anche nell'ambito delle diagnosi prenatali sono divenute disponibili indagini sempre più sofisticate, sia strumentali sia di laboratorio, che consentono di avere informazioni sullo stato di salute del feto, anche in tempi molto precoci della gravidanza. Come tutti i procedimenti resi disponibili dalla tecnica, anche le biotecnologie modificano il nostro modo non solo di operare, ma anche di intendere il mondo: inducono un atteggiamento di controllo sui processi e di verifica della qualità sui «prodotti». Un atteggiamento largamente insufficiente, quando è in gioco quello che viene non casualmente definito «prodotto del concepimento». L'effetto è che si tendono a trattare come problemi di mero funzionamento questioni che riguardano anche il senso della vita umana. Si giunge così a privilegiare una comprensione della normalità che esclude l'imperfezione e la vulnerabilità, che sono invece costitutive della condizione umana e che sempre implicano aspetti inattesi, imprevedibili e sorprendenti.

Pertanto, queste nuove possibilità di conoscere e di intervenire sulle fasi prenatali della vita degli esseri umani hanno profonde implicazioni antropologiche e sociali. Inducono una radicale trasformazione nel modo di vivere e di comprendere la generazione umana e quell'originalissimo binomio che si stabilisce nella relazione materno-fetale. Si tratta di cambiamenti che non sempre vengono colti in tutta la loro portata. Talvolta si pensa che la tecnologia dilati la gamma delle opzioni praticabili e che l'autonomia delle scelte sia direttamente proporzionale all'incremento di informazioni. Troppo spesso, però, si dimentica che le nuove tecnologie, aprendo nuove possibilità di scelta, in realtà non solo ne chiudono altre, ma anche dispongono un quadro di interpretazione complessivo dei fenomeni e «fanno cultura». Inoltre, la complessità e la quantità dell'informazione non semplificano il processo decisionale, ma lo espongono a nuove tensioni emotive e a forti condizionamenti socio-culturali. Infine, a tutto ciò si aggiungono le interferenze procurate da interessi di tipo commerciale che spingono per una diffusione delle tecniche, senza tener adeguatamente conto del loro impatto e della delicatezza nella gestione dei dati che ne derivano.

## VI Prefazione

Ecco allora la necessità di fornire un quadro scientifico qualificato e interdisciplinare, aggiornato ed equilibrato su questa materia complessa. Il testo costituisce una solida base conoscitiva, espressione di un consenso tra esperti con diverse competenze, per operare con consapevolezza critica e atteggiamento costruttivo. La Pontificia Accademia per la Vita ha volentieri ospitato e incoraggiato questo lavoro, nella consapevolezza dell'importanza di un approccio al contempo informato dei più recenti progressi e sensibile alle profonde implicazioni antropologiche e culturali, premessa indispensabile per ogni valutazione etica. Esprimo quindi la mia soddisfazione per il risultato ottenuto, che include anche suggerimenti concreti su come sostenere i genitori e le famiglie nelle scelte che si trovano ad affrontare, nel rispetto dei riferimenti di valore che a ciascuno sono propri. In questa linea desidero sottolineare, come elemento di ulteriore originalità del lavoro, i riscontri positivi ricevuti dai rappresentanti delle tradizioni religiose ebraica, islamica e buddista, riportati alla conclusione del volume. Il testo si presenta così come preziosa risorsa per favorire un accompagnamento che consenta a tutti coloro che sono coinvolti in questi percorsi – genitori, piccoli pazienti (nascituri o neonati), operatori sanitari, responsabili della sanità – di essere tutelati nei loro diritti e di assumere quelle responsabilità che a ciascuno competono.

MONS. VINCENZO PAGLIA

*Presidente della Pontificia Accademia per la Vita*



# Introduzione

---

## INDAGINI PRENATALI: CRITERI PER UN USO RESPONSABILE

---

L'ecografia e le diagnosi genetiche prenatali cominciarono a diffondersi a partire dagli anni '70, affermandosi rapidamente anche in campo ostetrico. È diventato così possibile diagnosticare, nel corso della gravidanza, patologie che in precedenza risultavano identificabili per lo più alla nascita, salvo alcune forme letali non compatibili con la regolare evoluzione della gravidanza.

### Novità in campo biomedico

---

Le nuove acquisizioni delle scienze biologiche, oggi strettamente collegate alle corrispondenti tecnologie, hanno introdotto sensazionali cambiamenti. L'impiego congiunto di conoscenze provenienti da differenti campi del sapere – come la genetica, l'informatica, il trattamento dei dati e le tecnologie “omiche” – ha prodotto un'accelerazione crescente di inedite possibilità. La medicina dispone di molteplici risorse, sia sul versante diagnostico sia su quello terapeutico, con una profonda modificazione anche concettuale nel modo di interpretare la riproduzione, la generazione e la filiazione. Inoltre, è diventato possibile esplorare con tecniche d'immagine dirette e indirette lo spazio in precedenza invisibile del corpo materno, anche rendendo disponibili procedure invasive di interesse diagnostico o terapeutico. Il concepito<sup>1</sup> si è venuto così a trovare in uno stato di maggiore esposizione e soggetto a crescenti possibilità di intervento, divenendo un paziente a tutti gli effetti, rendendosi più presente nella sfera pubblica e giuridica, da cui era in passato quasi assente (Boltanski L, 2013).

Non si può prescindere da questo contesto – che è al contempo biomedico, economico e socio-culturale – per comprendere il significato degli esami disponibili che in-

---

<sup>1</sup>Dal momento del concepimento in poi, l'essere umano si sviluppa secondo un processo di fondamentale continuità: non sono riconoscibili soglie qualitative che motiverebbero una diversa tutela da riservargli, che rimane pertanto immutata fin dal suo inizio.

tendono diagnosticare o individuare il rischio (screening) circa lo stato di salute, attuale o futuro, del concepito durante la gravidanza. Procreare non è solo un fatto biologico, ma pone in gioco il senso dell'esistenza e il modo in cui le culture nel loro complesso lo elaborano: nell'atteggiamento che abbiamo verso la generazione e l'accoglienza dei figli si esprime il rapporto profondo non solo delle coppie, ma dell'intera società, rispetto alla vita e al futuro. Lo sviluppo delle biotecnologie e delle indagini diagnostiche prenatali ha condotto a una profonda trasformazione nel modo di presentarsi della generazione stessa<sup>2</sup> (Thiel MJ, 2018).

Le nuove caratteristiche dei test, che saranno dettagliatamente esaminati nelle pagine che seguono, possono essere sintetizzate in quattro punti: 1) ampliamento del campo di analisi (non più solo il cariotipo o i singoli geni, ma l'intero genoma); 2) semplificazione delle procedure (riduzione dell'invasività, dei costi e dei tempi degli esami); 3) aumento della gamma di indagini non genetiche disponibili (patologie materne, ecc.); 4) impiego più diffuso, con progressivo incremento del numero delle persone coinvolte e riduzione del confine tra diagnosi e screening.

### **Salute e malattia tra dati scientifici e significati relazionali**

---

Una tendenza che sembra insidiosamente diffondersi è quella di eliminare le varianti genetiche considerate patologiche o svantaggiose, anche quando il significato non è del tutto univoco, attraverso la volontaria interruzione della gravidanza. Si tratta di una interpretazione, frutto di una problematica distorsione conoscitiva, a cui è sotteso un modo di intendere la persona come riducibile solamente al suo assetto genetico (Sabatello M, Juengst E, 2019). Essa rimane ampiamente diffusa, nonostante una visione meno riduttiva sia chiaramente enunciata nei documenti ufficiali degli organismi internazionali (UNESCO, 2003)<sup>3</sup>. In effetti, dal punto di vista scientifico, i singoli geni non costituiscono gli unici determinanti del fenotipo. C'è infatti una stretta correlazione tra la componente innata e quella acquisita (tra *nature* e *nurture*): non possono essere separate o contrapposte, ma sono strettamente e dinamicamente intrecciate.

Le stesse nozioni di salute e di malattia vanno interpretate tenendo conto del ruolo dell'ambiente: esse non sono "deterministicamente" deducibili dai singoli geni singolarmente considerati, salvo nei casi di quelle monogeniche o mendeliane, ma sono frutto anche delle reciproche interazioni che si instaurano tra loro e con il sistema più ampio in cui l'organismo è inserito e con il quale trova (o non) l'equilibrio che gli consente di vivere. L'ambiente riveste un ruolo importante nel caso della maggior parte delle ma-

---

<sup>2</sup> L'impulso è amplificato dalla stretta connessione tra possibilità di conoscere i processi biologici e capacità di intervenire su di essi, pur rimanendo tra la prima e la seconda un forte divario.

<sup>3</sup> "Each individual has a characteristic genetic make-up. Nevertheless, a person's identity should not be reduced to genetic characteristics, since it involves complex educational, environmental and personal factors and emotional, social, spiritual and cultural bonds with others and implies a dimension of freedom".



lattie complesse. Gli effetti clinici di un difetto genetico (sulla salute o sull'organismo) dipendono quindi anche dalle proprietà dell'ambiente, che può modificarne le caratteristiche pure grazie ai trattamenti medici (Dupras Ch, Ravitsky V, 2016). Anche nel caso delle malattie monogeniche i risultati dei test, pur nella chiarezza del dato biologico che rimane comunque un elemento basilare, non definiscono necessariamente in modo automatico tutta la gravità clinica ovvero la sua penetranza ed espressività. Ancora più incerte sono le previsioni riguardo agli effetti (fenotipi patologici) di specifiche varianti genetiche (Richards S et al. 2015). Anche gli sviluppi dell'epigenetica contribuiscono, sul piano generale, a una più ampia visione del ruolo e del funzionamento dei geni. Emerge che, oltre all'informazione contenuta nel DNA, anche gli stili di vita, modulati sia dalle scelte personali sia dalla cultura in cui ciascuno è inserito, hanno un impatto sul funzionamento del corpo. Tali fattori influenzano non solo la regolazione dei geni, ma anche la trasmissione dei caratteri ereditari alla discendenza. Siamo quindi in un ambito in cui occorre articolare con consapevolezza una molteplicità di aspetti; la situazione connessa al dato biologico nel caso singolo; l'ambiente socio-assistenziale in cui la persona malata potrà inserirsi ed essere accolta; la più generale riflessione sul ruolo della genetica nella complessiva visione della persona umana e del corpo sociale cui appartiene.

Merita poi una specifica sottolineatura la particolare delicatezza del momento in cui vengono svolte le indagini prenatali (Mancuso S, Benagiano G, 2021). La gravidanza è infatti un tempo in cui si stabiliscono relazioni uniche nell'esperienza personale di interazione tra madre e figlio/a: la donna vive nel proprio corpo la presenza di un altro/a. Il "dialogo" molecolare e cellulare tra il sé (anche immunitario) fetale e il sé materno conduce al realizzarsi di un passaggio, sia sul piano biologico sia su quello del vissuto: l'estraneità del corpo altrui viene riconosciuta come quella non di un nemico da combattere, ma di un ospite da accogliere (e adottare) in un percorso che richiede una complessa elaborazione. Si tratta di una dinamica di importanza cruciale, in cui gli esami clinici prenatali hanno un ruolo significativo (l'ecografia *in primis*). La portata simbolica di questa dinamica va oltre la relazione tra la madre (e più ampiamente, i genitori) e il figlio/a, giungendo fino a incidere sulla formazione del legame sociale a livello della convivenza interumana.

## **Decisione e informazione**

Alcune indagini hanno un significato probabilistico e si inquadrano nei test di screening. I test diagnostici invece consentono una diagnosi con un elevato grado di certezza. Entrambi comunque sono carichi di risonanze emotive. Tali indagini riguardano situazioni che dipendono da una molteplicità di fattori in gran parte imponderabili. La loro gestione è quindi estremamente complessa. Altrettanto delicato è il processo decisionale che porta a scegliere se sottoporsi o meno a test genetici. Tale responsabilità, e le conseguenti decisioni, sono spesso attribuite ai genitori, di cui si enfatizza la legittima sfera di autonomia. È un richiamo corretto, ma che non può oscurare le molteplici pressioni

a cui la coppia è sottoposta, dovute non solo all'assetto del sistema sanitario, ma anche all'organizzazione sociale e all'ethos condiviso. Non dobbiamo dimenticare che ci troviamo in condizioni culturali che danno la sensazione di chiedere liberamente quanto è indotto socialmente (anche sulla base di spinte economiche) (Han BC, 2016).

Nelle società ad alto gradiente tecnologico, prevale la logica del controllo e dell'accertamento del rischio. Il tentativo di assicurarsi da ogni esposizione ai rischi e di liberarsi il più possibile dalla loro presenza, rende più difficilmente accettabile il fatto che essi siano parte costitutiva dell'esistenza umana, come del resto la stessa vita nell'universo e il suo evolversi implicano precarietà e contingenza (Pievani T, 2019). Nell'esistenza umana si riconosce una più generale condizione di fragilità e vulnerabilità, di cui anche la malattia è espressione. Va ricordato che non moriamo perché ci ammaliamo, ma piuttosto è vero il contrario: la malattia sopravviene perché siamo mortali. La rincorsa all'eliminazione di ogni imperfezione, anche genetica, nasconde il fatto che le mutazioni e la variabilità si proporranno sempre in nuove forme, anche nelle loro varianti che, pur sembrando almeno parzialmente svantaggiose, potranno rivelarsi invece un vantaggio competitivo in condizioni imprevedibili (vedi la ridotta suscettibilità dei soggetti talassemici alla malaria o addirittura al Covid-19) (Lansiaux E et al., 2020).

Il nostro modo di rappresentarci socialmente un'immagine di perfezione è dunque fallace perché è la condizione umana stessa a essere incompiuta: a ben guardare già nel concepito va riconosciuto un essere umano, la cui vulnerabilità, fragilità, dipendenza sono limiti che rinviano a uno stato che potremmo dire imperfetto. Certo occorre prendersene cura perché siano il meno possibile di ostacolo al dispiegarsi della sua vita. Ma esse sono anche mancanze e limiti in cui si realizza l'incontro con gli altri e si stabiliscono relazioni che fanno costitutivamente parte della ricerca di senso dell'esistenza. Un senso che può manifestarsi in modi inattesi e molto diversi da quanto i sani proiettano sui malati (Wilkinson D, Savulescu J, 2014). Questo non significa rinunciare a diagnosi e a trattamenti, ma intensificarne l'uso e la ricerca all'interno di un più ampio orizzonte che favorisca il cammino di accoglienza (non subordinata a condizioni – anche genetiche – prestabilite) (Habermas J, 2002) e di umanizzazione delle persone. Di questa prospettiva fa parte la capacità di porsi l'interrogativo sul perché intraprendere il cammino delle indagini prenatali, sviluppando un approccio più critico e meno scontato a quanto viene spesso proposto in automatico, in vista di una migliore presa in carico.

Le indagini di base vanno proposte a tutti, ma con una maggiore consapevolezza critica sugli esami da approfondire e da evitare. Si tratta di impiegare con saggezza il criterio della proporzionalità dei mezzi diagnostici, anche in ordine agli obiettivi. Lo scopo non è tanto l'eradicazione del diverso e la riduzione della variabilità, anche genetica, quanto piuttosto quello di prendere meglio in carico le persone affette dalle malattie identificate. Ma questa finalità richiede un cambiamento dello sguardo sull'accoglienza della disabilità e sul sostegno da offrire alle persone disabili e alle loro famiglie.

**BIBLIOGRAFIA**

---

- Boltanski L. *The Foetal Condition: A Sociology of Engendering and Abortion*. Polity Press, Malden (MA) 2013.
- Han BC, *Psicopolitica. Il neoliberismo e le nuove tecniche del potere*. Nottetempo, Milano 2016.
- Dupras Ch, Ravitsky V. Epigenetics in the Neoliberal 'Regime of Truth'. *A Biopolitical Perspective on Knowledge Translation*, in *Hastings Center Report* 1 2016: 26-35.
- Habermas J. *Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale*. Einaudi, Torino 2002.
- Lansiaux E, et al. COVID-19: Beta-Thalassemia Subjects Immunised?, <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0349/v1>.
- Mancuso S, Benagiano G. *Le sorprese e gli arcani della vita prenatale*. Rubbettino, Soveria Mannelli, 2021.
- Pievani T. *Imperfezione. Una storia naturale*. Cortina, Milano 2019.
- Richards S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, in *Genetics in Medicine* 17/5 2015: 405-423.
- Sabatello M, Juengst E. Genomic Essentialism: Its Provenance and Trajectory as an Anticipatory Ethical Concern, in *Hastings Center Report* 3 2019: S10-S18.
- Thiel MJ. The Evolution of Prenatal Testing Techniques: Ethical and Political Challenges, in Paglia V, Pegoraro R (eds), *Equal Beginnings, But Then?*, Pontifical Academy for Life, PAV, Rome 2018: 173-184.
- Wilkinson D, Savulescu J. Disability, discrimination and death: Is it justified to ration life saving treatment for disabled newborn infants? *Monash Bioethics Review*, 2014; 32, 1-2: 43-62.





# Indice generale

---

<b>Prefazione</b> .....	V
<b>Introduzione</b> .....	VII
Capitolo 1	
<b>PERCHÉ LA DIAGNOSI PRENATALE?</b>	
<b>PERCEZIONE DEL RISCHIO E DELLE SUE CONSEGUENZE</b> .....	1
Significato del termine “rischio” .....	1
Fattori di rischio .....	1
Rischio generico di specie .....	2
Rischi correlati alla storia familiare .....	7
Rischi correlati agli stili di vita materni e alla salute materna .....	8
Bibliografia .....	15
Documenti consigliati per l'approfondimento .....	17
Capitolo 2	
<b>SCREENING E DIAGNOSI</b> .....	19
Lo screening .....	19
Tecniche non invasive, biochimiche e biofisiche associate .....	19
Tecnica ecografica ostetrica .....	25
Tecniche diagnostiche invasive .....	28
Dalle tecniche tradizionali alle analisi “omiche” .....	29
Bibliografia .....	32
Documenti consigliati per l'approfondimento .....	34
Capitolo 3	
<b>TERAPIE FETALI E QUALITÀ DELLA VITA</b> .....	35
Terapie fetali .....	35
Qualità della vita .....	40
Interpretazione della qualità della vita .....	40

XIV Indice generale

Qualità di vita e prospettive dopo la diagnosi prenatale .....	42
Dalla qualità della vita alla qualità della cura .....	44
Bibliografia .....	45

Capitolo 4

<b>INFORMAZIONE, QUALITÀ E MODALITÀ DI COMUNICAZIONE</b> .....	47
Informazione-comunicazione come parte integrante dell'atto medico .....	47
Informazione alla coppia .....	48
La consulenza prenatale post-diagnosi .....	49
Contestualizzazione cultura-società .....	55
Corsi di formazione: impostazione e nuclei principali .....	59
Bibliografia .....	59

<b>CONCLUSIONE</b> .....	61
<b>COMMENTO RELIGIONE BUDDISTA</b> .....	63
<b>COMMENTO RELIGIONE EBRAICA</b> .....	69
<b>COMMENTO RELIGIONE ISLAMICA</b> .....	71

<b>GLOSSARIO</b> .....	73
------------------------	----

Scheda 1

<b>Elementi di fisiopatologia delle potenzialità riproduttive femminili e dello sviluppo del feto e della placenta</b> .....	79
--	----

Scheda 2

<b>Principi della teratogenesi di Wilson</b> .....	82
--	----

Scheda 3

<b>Amniocentesi</b> .....	83
---------------------------	----

Scheda 4

<b>Villocentesi (prelievo dei villi coriali)</b> .....	85
--	----

**Gruppo di lavoro composto da:**

Generoso Andria  
Domenico Arduini  
Leonardo Caforio  
Carlo Casalone  
Bruno Dallapiccola  
Pierangela De Biasio  
Maurizio Guida  
Mario Palermo  
Leonardo Palombi

Renzo Pegoraro  
Antonio G. Spagnolo  
Tullia Todros  
Elsa Viora  
Fulvio Zullo

**Coordinato da:**

Domenico Arduini  
Carlo Casalone  
Renzo Pegoraro

**GENEROSO ANDRIA**

Prof. Emerito di Pediatria  
Università Federico II, Napoli

**DOMENICO ARDUINI**

Prof. Onorario di Ginecologia ed  
Ostetricia  
Università Tor Vergata, Roma

**LEONARDO CAFORIO**

Responsabile UOC Medicina e Chirurgia  
Fetale e Perinatale  
Ospedale Bambino Gesù IRCCS, Roma

**CARLO CASALONE**

Pontificia Accademia per la Vita  
Città del Vaticano

**BRUNO DALLAPICCOLA**

Prof. Ordinario di Genetica Medica  
Direttore Scientifico Ospedale Bambino  
Gesù IRCCS, Roma

**PIERANGELA DE BIASIO**

Direttore UOD Diagnosi Prenatale e  
Medicina Perinatale  
Ospedale Policlinico San Martino,  
Genova

**MAURIZIO GUIDA**

Prof. Ordinario di Scienze  
Infermieristiche Ostetrico-Ginecologiche  
Università Federico II, Napoli

**MARIO S.F. PALERMO**

Titular Consultant professor of  
Obstetrics of the Faculty of Medicine of  
University (UBA)  
Buenos Aires (Argentina)

**LEONARDO PALOMBI**

Prof. Ordinario di Igiene Generale ed  
Applicata  
Università Tor Vergata, Roma

**RENZO PEGORARO**

Pontificia Accademia per la Vita  
Città del Vaticano

**ANTONIO G. SPAGNOLO**

Prof. Ordinario di Medicina Legale e  
delle Assicurazioni  
Coordinatore della Sezione di Bioetica  
e Medical Humanities, Dipartimento di  
Sicurezza e Bioetica  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Roma

XVI Gruppo di lavoro

**TULLIA TODROS**

Già Professore Ordinario di Ginecologia  
e Ostetricia dell'Università di Torino

Già Direttore struttura complessa

Ginecologia e Ostetricia

Azienda Ospedaliero-Universitaria Città  
della Salute e della Scienza, Torino

**ELSA VIORA**

Già Direttore SSD Ecografia Ostetrica-

Ginecologica e Diagnosi Prenatale

Azienda Ospedaliero-Universitaria Città  
della Salute e della Scienza, Torino

Presidente Associazione Ospedalieri

Ginecologi e Ostetrici Italiani

**FULVIO ZULLO**

Prof. Ordinario di Ginecologia ed  
Ostetricia

Università Federico II, Napoli



## Perché la diagnosi prenatale? Percezione del rischio e delle sue conseguenze

---

### SIGNIFICATO DEL TERMINE “RISCHIO”

---

I dizionari definiscono il termine “rischio” come “eventualità di subire un danno connessa a circostanze più o meno prevedibili” (Treccani). Va specificato che in medicina il rischio è una condizione su cui incombe una elevata incidenza statistica di particolari eventi patologici. Il rimando all’eventualità è più sfumato nel corrispettivo anglofono “risk”: “the possibility of incurring misfortune or loss; hazard” (Collins). La parola nel mondo francofono assume il significato di “possibilité, probabilité d’un fait, d’un événement considéré comme un mal ou un dommage” (Larousse). La concezione anglosassone del rischio in diagnosi prenatale si esprime in termini puramente probabilistici ed è alla base dello sviluppo di tecniche di screening oggi ampiamente utilizzate, che esprimono in termini percentuali quanti feti, considerata una popolazione con variabili in comune (età materna, tabagismo, ecc.), risultano affetti da una determinata condizione. Si comprende, dunque, come il rischio sia fortemente legato all’individuazione delle donne gravide a cui proporre indagini specifiche per diagnosticare o definire la probabilità di un evento patologico.

### FATTORI DI RISCHIO

---

I fattori di rischio di cui discuteremo possono determinare diversi esiti sfavorevoli della gravidanza: aborto o morte fetale o neonatale, malformazioni strutturali del feto, anomalie della crescita o dello sviluppo fetale che possono contribuire ad esiti avversi nell’immediato o a più o meno lungo termine. Nella Scheda 1 (Elementi di fisiopatologia dello sviluppo del feto e della placenta, p. 81) sono riportati alcuni concetti di ordine fisiopatologico sullo sviluppo del feto e della placenta, che possono essere utili per comprendere come agiscono i fattori di rischio che saranno presi in considerazione.

I fattori di rischio per il feto possono essere distinti in tre tipi:

- rischio generico di specie;

## 2 Perché la diagnosi prenatale? Percezione del rischio e delle sue conseguenze

- rischi correlati alla storia familiare;
- rischi correlati agli stili di vita materni e all'evoluzione della gravidanza.

### Rischio generico di specie

---

Il 3% circa dei neonati è affetto da patologie: cromosomiche (circa 1%), difetti congeniti (circa 1%), malattie mendeliane (circa 1%). A questo rischio, condiviso da tutta la popolazione (cosiddetta popolazione generale), contribuiscono tre meccanismi fondamentali:

- nuove mutazioni;
- interazione tra i genomi ereditati dai genitori;
- effetto dei fattori ambientali sul genoma.

### Nuove mutazioni

---

Il concetto di nuova mutazione è strettamente collegato con quello di medicina fetale. La diagnosi prenatale ha dimostrato che feti malati, con anomalie cromosomiche e non cromosomiche, possono originare da una coppia di soggetti sani.

a. *Anomalie cromosomiche*. Le tecniche invasive di diagnosi prenatale, a partire dall'amniocentesi, si sono sviluppate storicamente in parallelo con la nozione della correlazione esistente tra l'aumento dell'età materna al concepimento e la frequenza di alcune aneuploidie cromosomiche. Di fatto, nei primi decenni della storia della diagnosi prenatale, l'età materna ha rappresentato la principale indicazione all'analisi del cariotipo fetale.

Le aneuploidie cromosomiche sono anomalie numeriche del corredo cromosomico. Allo stato attuale, non è individuabile una singola causa necessaria e sufficiente allo sviluppo di anomalie del numero dei cromosomi. Sono tuttavia conosciuti fattori di rischio che influiscono in maniera diversa sulla loro incidenza, come si vedrà in seguito. Il riconoscimento di fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di tali patologie ha permesso alla diagnostica prenatale di diversificare le opzioni di screening offerte alla coppia. Non bisogna, tuttavia, dimenticare che gli esami di screening condividono un fine comune: fornire una stima del rischio, inteso come probabilità che il feto sia affetto da una patologia cromosomica.

Si riconosce come meccanismo patogenetico principale delle aneuploidie la non-disgiunzione meiotica durante la maturazione dell'ovocita (prima e seconda divisione). Dato che l'arco temporale che intercorre tra l'inizio della prima meiosi e la fine del processo può essere particolarmente ampio, anche dell'ordine di diverse decadi, si comprende come in questa fase possano avvenire errori di segregazione.

Le motivazioni biologiche qui adottate risultano tanto più importanti se analizzate nel contesto del chiaro *trend* demografico di posticipazione della gravidanza per ragioni sociali, familiari e personali.

**Tab. 1.1. Rischio di aneuploidia cromosomica alla nascita in rapporto all'età materna**

Età materna	Rischio	Età materna	Rischio
15	1/1859	31	1/459
16	1/1789	32	1/392
17	1/1712	33	1/332
18	1/1631	34	1/278
19	1/1546	35	1/230
20	1/1456	36	1/172
21	1/1361	37	1/188
22	1/1264	38	1/153
23	1/1167	39	1/97
24	1/1070	40	1/76
25	1/972	41	1/59
26	1/876	42	1/45
27	1/784	43	1/34
28	1/695	44	1/25
29	1/611	45	1/19
30	1/532	46	1/14

Lo studio dei rapporti tra non-disgiunzione ed età materna aveva fissato convenzionalmente l'età di 35 anni come soglia raccomandata per il monitoraggio della gravidanza, in base a un «rischio empirico» di aneuploidia alla nascita stimato in circa 1:230 (Tab. 1.1).

Sono stati studiati altri meccanismi alla base dell'aneuploidia dei gameti legati all'età materna, primo fattore di rischio, come la perdita di coesione tra i cromatidi fratelli durante la fase latente. L'incidenza della maggior parte delle trisomie si incrementa con l'aumentare dell'età in maniera lineare (trisomia 16) o esponenziale (come nel caso della trisomia 21 e 18).

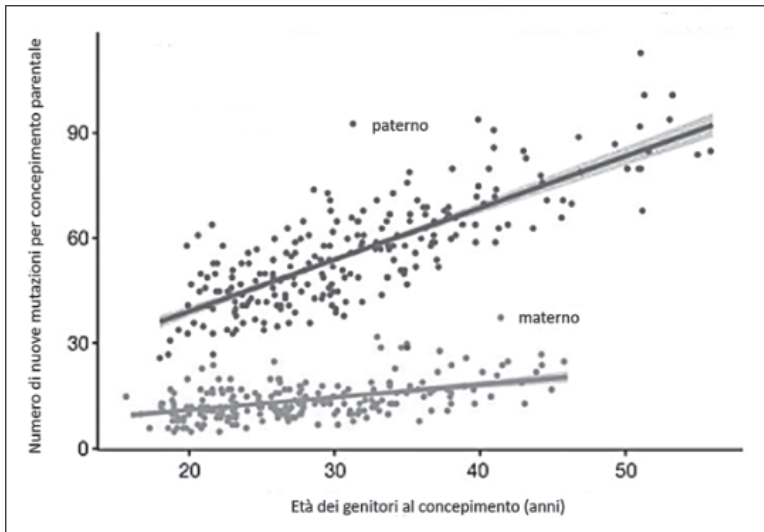
L'età quindi rappresenta il rischio di base nella diagnostica delle aneuploidie. Vanno poi aggiunti fattori di correzione individuali e/o laboratoristici che modificano il rischio che un feto possa essere affetto da una patologia cromosomica. Non è un caso che la prima rudimentale metodica di screening delle trisomie, negli anni '70, prevedesse la sola variabile dell'età materna, con il risultato che l'amniocentesi veniva proposta a tutte le donne con più di 37 anni, che costituivano il 5% delle gravidanze. Successivamente l'età è stata abbassata a 35 anni e ad oggi questa classe costituisce, nei paesi industrializzati, più del 30% delle gravide.

Il meccanismo della non-disgiunzione correlata all'età materna è stato identificato nella progressiva riduzione del numero dei chiasmi nella profase meiotica, con un con-

seguito eccesso di errori alla prima divisione, verosimilmente in rapporto al proporzionale allungamento del dictiotene (stato di arresto della prima profase) con l'avanzare dell'età della donna. Non stupisce pertanto che circa il 95% delle trisomie 21 e delle aneuploidie XXX originino da non-disgiunzione nell'oogenesi, così come il 90% delle trisomie 18 e l'85% delle trisomie 13. L'aneuploidia XXY ha un'origine materna nel 55% dei casi, mentre la monosomia X solo in un terzo dei casi origina nell'oogenesi.

Il rischio di ricorrenza di una stessa patologia cromosomica nelle madri che hanno già concepito un figlio affetto varia a seconda della patologia. Per la trisomia 21 il rischio di ricorrenza aumenta solo leggermente (1% fino ai 40 anni, a seconda dell'età della madre). Nel caso della sindrome di Down da traslocazione, il rischio è più alto solo se uno dei genitori è portatore della traslocazione in forma bilanciata. Per una ragazza affetta da sindrome di Down il rischio di trasmettere la malattia ai figli è di 1 su 3.

b. *Anomalie non cromosomiche*. I dati emersi dalle analisi genomiche hanno evidenziato un tasso di nuove mutazioni significativamente maggiore di origine paterna. In sintesi è stato calcolato che, dai 20 ai 40 anni di età, il loro numero cresce mediamente da 40 a 90 ad ogni concepimento paterno e da 10 a 20 ad ogni concepimento materno. Questi dati indicano che i genitori con un'età compresa tra i 20 e i 40 anni possono trasmettere ad ogni concepimento tra 50 e 100 nuove mutazioni, la cui frequenza è solo minimamente influenzata dall'età della madre, mentre correla significativamente con l'età del padre (Fig. 1.1).



◆ **Fig. 1.1.** Numero di nuove mutazioni per probando al concepimento in rapporto all'età parentale (modificato da Jónsson et al, 2017).

Le mutazioni non-cromosomiche possono consistere sia in mutazioni puntiformi, come è il caso delle malattie autosomiche dominanti, per molte delle quali è stata documentata una chiara correlazione con l'età paterna (ad es. acondroplasia), sia in variazioni all'interno di sequenze ripetute, spesso associate ai fenotipi complessi (ad es. difetti congeniti, autismo, ecc.) (Toriello VH et al, 2008; Southard AE et al, 2012). I meccanismi alla base di questo incremento delle mutazioni sono riconducibili alle caratteristiche della spermatogenesi, in particolare al numero crescente di divisioni mitotiche negli spermatogoni, precedente la meiosi. Infatti, mentre è stimato in circa 30 il numero delle divisioni cellulari che si verificano a partire dall'embrione fino alla pubertà, tale numero sale a circa 380 all'età di 28 anni e a circa 540 a 35 anni, traducendosi in un potenziale aumento degli errori durante la duplicazione del DNA.

- c. *Mutazioni post-zigotiche – mosaicismi* (cromosomiche e non cromosomiche). Il genoma ereditato al concepimento può andare incontro a mutazioni post-zigotiche, durante lo sviluppo embrio-fetale e nella vita postnatale. Tali mutazioni danno origine a mosaicismi, ovvero alla coesistenza nella stessa persona di popolazioni cellulari a corredo genetico diverso. Le mutazioni sintomatiche possono riguardare i cromosomi o il genoma nucleare o mitocondriale, con implicazioni cliniche molto diverse in rapporto al tipo di mutazione e alla tipologia e al numero delle cellule e dei tessuti interessati (Acuna-Hidalgo et al, 2015). Si tratta di eventi stocastici, non correlati a fattori di rischio noti.

La maggior parte delle mutazioni post-zigotiche sono asintomatiche o comunque non riconducibili a specifici quadri clinici. Le dimensioni di questo fenomeno sono state in parte chiarite negli ultimi anni, sia sui modelli murini che sugli esseri umani, ed hanno riguardato in particolare le variazioni derivanti dalla trasposizione di elementi mobili presenti nella porzione non codificante del genoma. Ad esempio, è stato calcolato che, anche utilizzando una stima conservativa, almeno una cellula ogni 300 nel cervello possiede un'inserzione unica, il che suggerisce la presenza nel cervello di oltre 100 milioni di genomi diversi (Erwin JM et al, 2014). Queste modificazioni si verificano a partire dalle prime fasi dell'embriogenesi e le loro implicazioni restano del tutto ignote.

### ***Interazione tra i genomi ereditati dai genitori***

---

L'effetto additivo dei genomi parentali può tradursi in un aumento del rischio di patologia attraverso due meccanismi principali: quello mendeliano e quello multifattoriale (Dallapiccola B, Novelli G, 2012).

- a. Le *malattie autosomiche recessive* originano da mutazioni patogenetiche omozigoti, ereditate da genitori eterozigoti. Non è facile definire aprioristicamente la sussistenza di un rischio specifico per tali patologie, in quanto i genitori sono di regola asintomatici. Tuttavia, la consanguineità può rappresentare di per sé un fattore di rischio

<b>Tab. 1.2. Rischio riproduttivo in rapporto al grado di consanguineità</b>	
<b>Grado di consanguineità e percentuale di geni condivisi</b>	<b>Rischio di malattie recessive</b>
<b>Primo grado</b> - 50%: genitori, figli, fratelli/sorelle	30-50%
<b>Secondo grado</b> - 25%: zii, nipoti, nonni	7%
<b>Terzo grado</b> - 12.5%: primi cugini, pronipoti, prozii, bisnonni	3%
<b>Quarto grado</b> - 6.25%: secondi cugini, primi cugini uno e mezzo, trisnonni	1%
<b>Quinto grado</b> - 3.125%: secondi cugini, primi cugini due e mezzo	<1%

per queste malattie, proporzionale al grado di endogamia (Tab. 1.2). Tale rischio è dovuto al fatto che tutta la popolazione condivide mutazioni patogenetiche in un significativo numero di geni-malattia (probabilmente almeno 5) che si esprimono con modalità autosomica recessiva. Pertanto, nei genitori che hanno legami di consanguineità aumenta la probabilità di condividere la stessa mutazione, per discendenza da antenati comuni. Analogamente, l'elevata frequenza di una malattia autosomica recessiva in una popolazione (come è il caso della talassemia e della fibrosi cistica in Italia) aumenta la probabilità che i due *partner* condividano una mutazione nello stesso gene. Ciò sottolinea l'utilità degli screening in grado di individuare, prima del concepimento, eventuali condizioni di rischio aumentato.

Un particolare aspetto nell'interazione tra i genomi parentali è rappresentato dalle mutazioni recessive legate all'X, che di regola, fatta eccezione per alcuni rari meccanismi (Dallapiccola B, Novelli G, 2012), non si esprimono nelle femmine eterozigoti (portatrici sane), ma solo nei maschi emizigoti nei quali la presenza dell'Y, come secondo cromosoma sessuale, non maschera l'effetto della mutazione presente sulla X.

- b. *Malattie multifattoriali*. L'aspetto più complesso e, per molti versi, ancora in larga misura incompreso, riguarda le malattie multifattoriali nelle quali rientrano diversi difetti congeniti (ad es. cardiopatie, labio-palatoschisi, difetti del tubo neurale, ecc.) e diverse malattie comuni ad espressione postnatale. Queste condizioni si considerano secondarie all'effetto sinergico dei fattori ambientali e delle variazioni genetiche in grado di conferire suscettibilità. La componente ereditaria di questo meccanismo (cosiddetta ereditabilità) può essere definita in base alla ricorrenza della malattia tra i consanguinei e l'identificazione di variazioni comuni (polimorfismi) significativamente associate al fenotipo. Gli studi genomici hanno documentato, in centinaia di malattie/caratteri complessi, l'associazione con alcune migliaia di polimorfismi (GWAS Catalog EMBL-EBI). Tuttavia, i dati al momento disponibili spiegano, in media, meno del 15% dell'ereditabilità di questi fenotipi e il potere predittivo dei singoli polimorfismi è basso, con un rischio aggiuntivo medio di 1,1-1,5. Sono pre-

sentì importanti differenze nella distribuzione di tali polimorfismi tra le popolazioni, il che limita la possibilità di utilizzarli, a meno che il loro potere predittivo sia stato preventivamente confermato nella popolazione d'interesse. Pertanto, la consulenza genetica sul rischio di ricorrenza dei difetti congeniti e dei caratteri e delle malattie complesse resta problematica e, in larga misura, basata sui rischi empirici, piuttosto che su quelli definiti molecolarmente.

## Rischi correlati alla storia familiare

---

L'anamnesi familiare e lo studio dell'albero genealogico possono offrire in certi casi una spia per sospettare un aumento del rischio riproduttivo, anche se tali rischi sono spesso presenti in genitori del tutto asintomatici e perciò non consapevoli.

- a. *Aberrazioni cromosomiche di struttura bilanciate.* Sono esemplificative le aberrazioni cromosomiche di struttura bilanciate, come le traslocazioni, che interessano oltre una persona ogni 1.000 e che, per malsegregazione, danno origine a gameti sbilanciati, con duplicazioni o deficienze. In alcune famiglie la poliabortività o la presenza di soggetti con disabilità mentale suggeriscono la segregazione nella famiglia di tali aberrazioni. Allo stesso modo, alcune inversioni cromosomiche presenti in persone asintomatiche costituiscono fattori di rischio per la produzione di gameti sbilanciati.
- b. *Patologie genomiche.* Nel caso di alcune patologie genomiche da delezione o duplicazione di porzioni variabili di genoma, dell'ordine di centinaia di kb è sempre necessario verificare che lo sbilanciamento evidenziato nell'individuo affetto non sia segregato da un genitore asintomatico (Zhao R et al, 2008). Infatti alcune di queste anomalie presentano difetti di penetranza e perciò possono non evidenziarsi a livello clinico o essere solo minimamente sintomatiche (ad es. delezione 3q29).
- c. *Malattie autosomiche dominanti.* Alcune mutazioni mendeliane correlate alle malattie segregano dai genitori. La frequenza di trasmissione delle malattie mendeliane autosomiche dominanti da un genitore affetto è proporzionale all'idoneità biologica o *fitness* della mutazione, cioè al successo riproduttivo di quel genotipo. Così, ad esempio, la maggior parte delle malattie ad esordio nella vita adulta ha una *fitness* normale o pressoché normale e perciò è molto elevata la probabilità che la mutazione segreghi da un genitore eterozigote prima che diventi sintomatico (ad es. corea di Huntington). Tale idoneità è più bassa per le mutazioni che causano nel soggetto difetti fisici, come ad esempio nell'acondroplasia, la cui *fitness* è stimata in 20%, per avvicinarsi a zero, implicando che tutte le mutazioni originano *de novo* al concepimento, nel caso delle malattie molto gravi (ad es. fibrodisplasia ossificante progressiva) o addirittura letali (ad es. nanismo tanatoforo).
- d. *Malattie autosomiche recessive.* Relativamente alle malattie autosomiche recessive, una condizione di rischio in una coppia può essere definita in base alla storia familiare (ad es. la presenza di atrofia muscolare spinale in un consanguineo) e la suc-

**Tab. 1.3. Frequenza genica e frequenza degli eterozigoti calcolati in base alla loro frequenza nella popolazione**

Frequenza della malattia (q <sup>2</sup> )	Frequenza genica (q)	Frequenza degli eterozigoti (2pq)
1/1.000	1/32	1/16
1/2.000	1/45	1/23
1/5.000	1/71	1/36
1/10.000	1/100	1/50
1/50.000	1/224	1/112
1/100.000	1/316	1/158

cessiva verifica della condizione di eterozigote per il gene-malattia. Va comunque sottolineato che, data la relativa bassa frequenza nella popolazione degli eterozigoti per mutazioni patogenetiche responsabili di malattie rare autosomiche recessive, una condizione di rischio deve essere presa in considerazione solo nei casi in cui la malattia abbia un'elevata frequenza nella popolazione da cui originano i *partner* (in linea generale, una frequenza della malattia superiore a 1:10.000, il che implica una frequenza di eterozigoti superiore a 1:50) (Tab. 1.3). Per frequenze inferiori, la presenza di una condizione di eterozigosi in un *partner* non giustifica il monitoraggio dell'altro *partner*.

- e. *Malattie dominanti e recessive legate all'X*. Diverso è il caso delle malattie recessive legate all'X. Anche nel caso delle condizioni rare o molto rare, la presenza di un soggetto emizigote (affetto) nella famiglia giustifica il ricorso ai test genetici per escludere la mutazione in tutte le femmine potenzialmente a rischio.
- f. *Malattie mitocondriali*. Per quanto riguarda le malattie mitocondriali, esse riguardano un genoma che, per definizione, viene ereditato con il citoplasma della cellula uovo. Le malattie mitocondriali si esprimono quando il livello di eteroplasmia, ovvero la percentuale dei mitocondri mutati, supera un valore soglia. Pertanto, in presenza di un soggetto affetto, è necessario escludere nella madre asintomatica un livello di eteroplasmia subclinico, il che implicherebbe un aumento del rischio riproduttivo.

### Rischi correlati agli stili di vita materni e alla salute materna

È stato stabilito che l'ambiente, inteso in senso lato, modula i livelli e la natura dei segnali epigenetici (Kappil et al, 2015). Pertanto, anche l'ambiente prenatale è critico per la funzione del genoma. In questo contesto potrebbe rientrare l'aumento delle malattie da alterato *imprinting* nelle gravidanze avviate con tecniche di fecondazione assistita (Hiura H et al, 2014).

1. *Patologie materne croniche diagnosticate e trattate prima dell'inizio della gravidanza*



*o diagnosticate per la prima volta in gravidanza.* I grandi progressi della medicina e della chirurgia degli ultimi decenni hanno permesso alle donne affette da patologie croniche di vivere a lungo e quindi hanno dato loro la possibilità di riprodursi. È molto importante che prima di affrontare la gravidanza, o al più presto durante la gravidanza, queste donne abbiano una consulenza multidisciplinare in cui siano coinvolti lo specialista della gravidanza e gli specialisti esperti nel trattamento della specifica patologia. Per queste gravidanze dovranno pertanto essere previsti percorsi clinico-assistenziali dedicati, basati su alcuni principi cardine. L'assistenza deve essere erogata da un'*équipe* multidisciplinare in cui il riferimento per la donna/coppia è il ginecologo esperto in medicina materno-fetale, che si interfaccia con i diversi specialisti medici o chirurghi che a loro volta devono avere conoscenze ed esperienza sul trattamento delle rispettive patologie in gravidanza. Va sempre tenuto presente che la gravidanza può avere un effetto a breve e/o a lungo termine sul decorso della malattia e la malattia, o il suo trattamento, possono interferire sugli esiti della gravidanza. La patologia può comportare problemi per lo sviluppo del feto, in modi diversi.

- a. *Aumentato rischio malformativo.* La presenza di una malformazione materna (ad esempio del sistema cardiovascolare o del sistema nervoso centrale) può aumentare il rischio di malformazione nel feto. La malformazione può essere diversa, ma riguardare lo stesso apparato. Le gravide affette da cardiopatia, per esempio, hanno un rischio di avere un figlio affetto di 1-4% *versus* 0.8% circa nella popolazione generale. Anche alcune patologie croniche materne, non malformative, possono aumentare il rischio di difetti nel feto: il diabete pregravidico aumenta di 10 volte il rischio di malformazioni, in particolare cardiovascolari e di 200 volte la sindrome da regressione caudale (<https://www.orpha.net>). Tale rischio si riduce se il diabete è bene controllato fin dal momento del concepimento, pur rimanendo più elevato rispetto al rischio della popolazione generale (<https://www.orpha.net>). Per altre patologie, ad esempio l'epilessia, è difficile chiarire quale sia il ruolo della malattia e quale il ruolo del farmaco utilizzato nel trattamento della malattia (vedi anche paragrafo Farmaci, più avanti).
- b. *Rischio di anomalie della crescita fetale in eccesso.* Il diabete, soprattutto se non ben compensato, comporta un rischio di dismetabolismo fetale con conseguente accelerazione della crescita. La crescita accelerata può da un lato, essere causa di distocia al parto, con conseguenze talora gravi, come la paralisi del plesso brachiale e la sofferenza ipossica/anossica fetale. Dall'altro lato, il dismetabolismo rende il feto più suscettibile all'ipossia del travaglio e meno preparato agli adattamenti della vita extrauterina, con conseguente rischio di danni cerebrali.
- c. *Rischio di restrizione della crescita fetale.* Molte patologie materne possono interferire con la crescita del feto, o perché comportano una diretta riduzione dell'apporto di ossigeno e/o delle sostanze nutritizie al feto, o perché contribuiscono

allo sviluppo di malattie proprie della gravidanza, in particolare la pre-eclampsia, che sono causa/associate alla restrizione della crescita fetale. Ad oggi non sono disponibili terapie per trattare questa patologia in utero, e la storia naturale della malattia è quella di un'ipossia ingravescente che può portare a un danno cerebrale irreversibile ed eventualmente alla morte del feto. Attualmente la diagnosi prenatale – mediante ecografia per valutare la crescita del feto, Doppler flussimetria e cardiocografia per valutare indirettamente le condizioni di ossigenazione del feto – aiuta a scegliere il momento in cui fare nascere il feto, in modo da minimizzare i rischi di morte o gli esiti dovuti ad una nascita troppo precoce o ad una nascita troppo tardiva.

- d. *Rischio di parto pretermine*. Nel caso delle patologie materne gravi può rendersi necessaria una nascita pretermine iatrogena, sia per salvaguardare la salute della madre sia quella del feto che potrebbe essere compromessa con il deteriorarsi delle condizioni materne. In questi casi, diventa critico il monitoraggio della madre e del feto al fine di identificare il momento migliore del parto. Inoltre, sono numerose le condizioni materne, come ad es. le infezioni, che costituiscono importanti fattori di rischio per la nascita pretermine.
2. *Farmaci*. L'assunzione di farmaci in gravidanza può avere un effetto teratogeno (nel primo trimestre), può alterare la crescita e lo sviluppo funzionale del feto o avere effetti tossici sui tessuti fetali (nel secondo e terzo trimestre) oppure ricadute negative sul neonato (in prossimità del parto) (Scheda 2). Purtroppo non sono possibili, per ovvi motivi, studi randomizzati e gli studi esistenti sono gravati da *bias*. Anche dati come TOXNET (TOXLINE in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) sono utili per orientare la scelta del farmaco più sicuro quando è indispensabile il trattamento della malattia. In ogni caso, la patologia deve essere sempre trattata adeguatamente, perché il rischio di una ricaduta negativa sulla gravidanza è comunque maggiore rispetto al rischio dell'assunzione di un farmaco scelto in modo appropriato.
3. *Stili di vita*
    - a. *Fumo*. Il fumo in gravidanza, attivo e passivo, è associato ad aumento del rischio di complicanze materne e di esiti avversi non solo per i feti della gravidanza in corso, ma potrebbe influire anche sulle future generazioni (Rauschert S et al, 2019). Il fumo riduce la fertilità nella donna, e anche nei maschi le cui madri fumavano in gravidanza (Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine, 2018). È documentato che il fumo aumenta il rischio di aborto e di parto pretermine (Kelkay B et al, 2019), e riduce la crescita fetale (Terzioglu F et al, 2019). La cessazione del fumo prima dell'inizio della gravidanza, o nelle prime settimane, ha un effetto positivo almeno su alcune di queste complicanze (Brand JS et al 2019; Sonej S et al 2019; Kondracki AJ et al, 2019). Non vi sono al momento studi in grado di documentare una modificazione dei rischi con l'utilizzo delle sigarette

- elettroniche. Una serie di strategie andrebbero proposte e discusse con la donna per indurre alla cessazione del fumo in previsione della gravidanza.
- b. *Alcol*. I livelli elevati di consumo di alcol in gravidanza comportano un ritardo dello sviluppo fisico e neurocomportamentale del bambino e caratteristici di-smorfismi facciali (sindrome feto-alcolica). Meno chiari sono i rischi che comporta un'assunzione lieve-moderata, e quale sia il valore soglia al disotto del quale il consumo di alcol in gravidanza può essere considerato sicuro: in alcuni studi sono segnalate complicanze quali il basso peso alla nascita, la restrizione della crescita fetale, il parto pretermine e le malformazioni. Alcuni studi correlano gli esiti avversi al consumo di alcol nel terzo trimestre, altri nel primo trimestre (Nykjaer C, 2014). A fronte di queste incertezze, per un principio precauzionale, tutte le linee guida sconsigliano l'assunzione di alcol alle donne in gravidanza o che hanno programmato una gravidanza (World Health Organization, 2014; World Health Organization, 2016).
  - c. *Droghe*. L'uso di droghe e sostanze stupefacenti (anfetamine, oppioidi, benzodiazepine, cannabis, cocaina, eroina) si associa ad eventi avversi della gravidanza: parto pretermine, basso peso alla nascita, distacco intempestivo di placenta, rottura d'utero e sindrome da astinenza nel neonato. I dati circa i deficit cognitivi nei bambini nati da madri che hanno assunto cocaina sono contrastanti (Terplan M, 2015) e vi sono poche segnalazioni sull'associazione con difetti strutturali (David AL et al, 2014). Sono fortemente raccomandati gli interventi durante o prima della gravidanza per ridurre l'assunzione di sostanze stupefacenti, anche se non vi sono forti evidenze sulla loro efficacia (World Health Organization, 2014; Terplan M, 2015)
  - d. *Alimentazione*. Un adeguato e bilanciato apporto di proteine, lipidi, carboidrati, vitamine e minerali è molto importante per la salute della madre e lo sviluppo del feto. La malnutrizione materna si associa ad aumento della mortalità fetale e del basso peso alla nascita. In specifiche situazioni, sono raccomandati un aumento delle proteine nella dieta e/o supplementazione di ferro e di acido folico e/o di calcio e/o di vitamina A (World Health Organization, 2016). La supplementazione d'acido folico (0,4 mg/die) è raccomandata a tutte le donne, indipendentemente dall'alimentazione, per la prevenzione dei difetti del tubo neurale del feto. È efficace certamente se l'assunzione inizia almeno un mese prima del concepimento. L'obesità, legata a non sane abitudini alimentari, si sta diffondendo anche nelle popolazioni svantaggiate e rappresenta un fattore di rischio per la gravidanza. Le donne obese hanno un rischio aumentato di ipertensione in gravidanza, diabete gestazionale, induzione del travaglio, taglio cesareo d'emergenza, macrosomia fetale, con un rischio proporzionale all'indice di massa corporea pregravidico (Masturzo B et al, 2019; Doi L et al, 2020).

4. *Condizioni lavorative.* L'ambiente di lavoro e le condizioni lavorative della madre, occasionalmente anche del padre, possono influire negativamente sugli esiti della gravidanza, causando infertilità, aborto, parto pretermine, difetti dello sviluppo del feto e malformazioni. Sostanze chimiche, gas, radiazioni possono avere un effetto teratogeno (Scheda 2) e/o sullo sviluppo del feto. Le fatiche fisiche, i turni di lavoro pesanti e i lavori stressanti possono indurre il parto pretermine o la restrizione della crescita fetale. I dati della letteratura non sono univoci ed i fattori di rischio sono molteplici con diversi meccanismi di azione. L'indicazione generale è di tenere conto dell'anamnesi lavorativa all'inizio della gravidanza o prima dell'inizio della gravidanza e valutare le misure da mettere in atto per evitare i rischi correlati agli specifici fattori.
5. *Condizioni ambientali.* Molti agenti teratogeni per i quali sono stati dimostrati in studi sperimentali effetti avversi sulla gravidanza (infertilità, aborto, parto pretermine, restrizione di crescita fetale) sono diffusi nell'ambiente. Tra gli altri, notevole attenzione è stata posta ai cosiddetti interferenti endocrini, che potrebbero determinare alterazioni genetiche/epigenetiche dello sviluppo del feto. Tuttavia, non vi sono ad oggi studi epidemiologici in grado di stabilire con certezza un nesso di causalità fra la vita in un determinato ambiente (inceneritori, discariche, industrie, miniere) e le malformazioni fetali (Baldacci S et al, 2018).
6. *Radiazioni ionizzanti.* L'ipotesi che le radiazioni ionizzanti causino la non-disgiunzione nelle cellule in meiosi o in mitosi risale agli anni '70. Il contesto sperimentale di questi studi ha tenuto conto dei grandi disastri legati alla storia del secolo scorso (Chernobyl, aree di sperimentazione di armi nucleari) e di contesti clinici mirati (utilizzo delle radiazioni a fini diagnostici). Un rischio significativamente più alto di non-disgiunzione è stato riscontrato sia nelle madri che nei padri precedentemente esposti alle radiazioni ionizzanti, sia durante l'arresto in meiosi I (nel caso delle donne), sia in corso di meiosi II. Il danno genetico da radiazioni ionizzanti di tipo stocastico è ovviamente chiamato in causa anche nella patogenesi di patologie non cromosomiche. Pertanto, sebbene il ruolo patogenetico di tali agenti si sia ridimensionato negli ultimi anni, la presa in carico della donna in età fertile non può non tenere conto dei principi di prevenzione legati alla ragionata prescrizione degli esami diagnostici basati sull'emissione di radiazioni ionizzanti.
7. *Infezioni a trasmissione verticale.* Vari virus, batteri e protozoi possono infettare la madre e, attraverso la placenta, il feto; queste infezioni possono essere asintomatiche, o avere un decorso benigno, nella madre, ma causare gravi danni al feto. Gli agenti ad oggi noti sono: i virus (rubeovirus, varicella zoster virus, citomegalovirus, parvovirus B19, HBV, HCV, HPV, HSV, HIV), i batteri (*Treponema pallidum*), i protozoi (*Toxoplasma gondii*). I rischi sono diversi a seconda dell'agente patogeno, delle sue capacità di attraversare la placenta e del momento della gravidanza in cui

l'infezione viene contratta. Ad esempio, la probabilità che il virus della rosolia causi malformazioni fetali gravi nel primo trimestre di gravidanza è superiore al 90%; successivamente il rischio si riduce e dopo le 17 settimane di età gestazionale non comporta più il rischio di malformazioni. L'infezione da toxoplasma provoca danni fetali gravi nel primo trimestre; la gravità del danno si riduce nel secondo trimestre, e in misura maggiore nel terzo trimestre. Tuttavia, la probabilità che il *Toxoplasma gondii* attraversi la placenta e infetti il feto sono molto basse nel primo trimestre (< 1%), aumentano nel secondo e sono molto elevate nel terzo. La varicella contratta nel secondo trimestre comporta un rischio malformativo fetale contenuto (1-2%); se contratta in prossimità del parto comporta un rischio di morte neonatale, legata all'infezione nel neonato che non è ancora in grado di produrre anticorpi (e non riceve più quelli materni). Questo è il caso della maggior parte delle infezioni virali contratte durante la gravidanza, anche in prossimità del termine.

Alcune infezioni sono suscettibili di prevenzione primaria (Tab. 1.4) con la somministrazione del vaccino nelle donne recettive (ad es. rosolia) o il vaccino nel neonato delle madri positive (HBV); per altre, ad oggi, non è disponibile un vaccino (ad es. citomegalovirus, toxoplasma, treponema), ma è possibile la prevenzione primaria adottando norme igienico-comportamentali. Alcune sono suscettibili di prevenzione secondaria, mediante terapie che riducono il rischio di trasmissione della malattia dalla

**Tab. 1.4. Indicazioni allo screening/prevenzione/trattamento delle principali infezioni**

Patologia	Effetto	Screening	Prevenzione I	Prevenzione II
Citomegalovirus	Compromissione neurosensoriale	No	Sì, igienico comportamentale	No
Epatite B	Epatite cronica, cirrosi, epatocarcinoma	Sì	No	Sì, vaccino nel neonato
HIV	Infezione nel neonato	Sì	No	Sì, trattamento antiretrovirale al momento del parto
Rosolia	Malformazioni SNC e cuore, restrizione di crescita intrauterina	Sì	Sì, vaccinazione materna prima della gravidanza	No
Streptococco beta-emolitico	Infezione neonatale precoce	Sì	No	Sì, trattamento antibiotico in travaglio
Sifilide	Compromissione SNC, danno renale ed epatico	Sì	Sì, igienico comportamentale	Sì, trattamento farmacologico in gravidanza
Toxoplasmosi	Compromissione SNC, danno epatico e splenico	Sì	Sì, igienico comportamentale	Sì, trattamento farmacologico in gravidanza
Varicella	Compromissione SNC, arti, cute		Sì, vaccinazione materna prima della gravidanza	No

madre al feto (ad es. toxoplasmosi, treponema, HIV). Per altre ancora è possibile la prevenzione terziaria (ad es. trasfusioni fetali per correggere l'anemia nel caso di idrope da Parvovirus).

Le donne in gravidanza possono essere vaccinate, sia per l'influenza (nel II e III trimestre), sia – ancor più significativamente – tra la 27esima e la 35esima settimana, contro pertosse, difterite e tetano. Il vaccino contro la pertosse ad antigeni purificati non è pericoloso per la gestante, né per il feto, e serve a proteggere il neonato nell'arco di tempo che intercorre fra la nascita e il primo vaccino (61esimo giorno di vita). In questo periodo, il neonato è suscettibile a questa infezione, pericolosa per le sue complicanze e ad alto tasso di mortalità (7 su 10 decessi da pertosse riguardano i neonati con meno di 2 mesi).

8. *Gemellarità*. La frequenza delle gravidanze gemellari varia nelle diverse popolazioni, con i tassi massimi nell'Africa centrale, in particolare in Nigeria, e i tassi più bassi nel sud-est asiatico e nel sud America (Smits J, Monden C, 2011). Nel mondo occidentale i gemelli sono in aumento, con frequenze che variano tra l'1% e l'1,6% nei diversi Paesi (Pison G, D'Addato, 2005). I fattori che incidono sul tasso delle gravidanze gemellari sono correlati alla genetica, all'alimentazione, all'età materna e al ricorso alle tecniche di fecondazione assistita. Le gravidanze gemellari possono essere dizigoti (due uova fecondate da due spermatozoi) o monozigoti, derivanti da un'anomala divisione di un unico zigote. Le dizigoti sono sempre bicoriali-biamniotiche, le monozigoti possono essere bicoriali-biamniotiche, monocoriali-biamniotiche e monocoriali-monoamniotiche (molto rare). Complessivamente, meno del 20% delle gravidanze gemellari sono monocoriali. Independentemente dalla corionicità, la gravidanza gemellare comporta un aumento del rischio sia per la madre sia per i feti: sono più frequenti le patologie che insorgono in gravidanza (iperemesi, diabete, ipertensione, anemia, colestasi gravidica, infezioni genito-urinarie), l'emorragia del *post-partum*, l'iposviluppo fetale ed il parto pretermine sia spontaneo sia iatrogeno (correlato alle suddette patologie) (Cheong-See F et al, 2016; Santana DS et al, 2018). Questi rischi sono maggiori nei casi di plurigemellarità. Le gravidanze monocoriali comportano inoltre specifici rischi per i feti: la trasfusione gemello-gemello (TTTS), la sequenza anemia-policitemia (TAPS) e la più rara perfusione arteriosa rovesciata (TRAPS). I difetti strutturali, in particolare quelli cardiaci, sono più frequenti e possono riguardare entrambi i feti o, più frequentemente, uno solo dei gemelli. Sono rari (1:50.000) i gemelli congiunti. Va infine ricordato che alcuni dei rischi sopracitati, in particolare la plurigemellarità, sono più frequenti nelle gravidanze ottenute con tecniche di fecondazione assistita.

9. *Età materna*. Un certo rischio riproduttivo è presente in tutto il periodo fecondo, ma tende a crescere verso gli estremi della curva. L'età materna, sia quella bassa (< 20 anni) sia la alta (> 40 anni) comporta un aumento dei rischi per la gravidanza, sia della

madre sia del feto-neonato. La bassa età materna si associa ad aumento del rischio di eclampsia, endometriti puerperali ed infezioni, parto pretermine, basso peso alla nascita e natimortalità (Ganchimeg T et al, 2014). L'età materna avanzata si associa a un aumento del rischio di mortalità perinatale, parto pretermine e molto pretermine, basso peso alla nascita, macrosomia, ricovero in terapia intensiva neonatale, taglio cesareo (Kenny L et al 2013; Laopaiboon M et al, 2014). Per quanto riguarda gli esiti materni, sono più frequenti le morti, i “near miss” e le patologie gravi (Laopaiboon M et al, 2014). Per quanto riguarda i difetti congeniti, quelli strutturali non correlano con l'età materna, ad eccezione di un lieve aumento dei difetti di chiusura della parete addominale nelle donne più giovani. È invece nota (Tab. 1.1) la correlazione fra l'età materna e le aneuploidie cromosomiche da non-disgiunzione (Sauer MV, 2015; Goetzinger KR et al, 2017; Odibo AO et al, 2006; Miller DA, 2005; Raitio A et al, 2019; Durfee SM et al, 2013).

## BIBLIOGRAFIA

---

- Acuna-Hidalgo R et al. Post-zygotic point mutations are an source of de novo genomic variation. *Am J Hum Genet* 2015.
- Baldacci S et al. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiologia e Prevenzione*. 2018; supplemento 1, numero 3/4, Maggio-agosto.
- Brand JS et al. Associations of maternal quitting, reducing, and continuing smoking during pregnancy with longitudinal fetal growth: findings from Mendelian randomization and parental negative control studies. *PLoS Med* 2019; 16: e1002972.
- Cheong-See F et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i4353.
- Dallapiccola B, Novelli G. *Genetica medica essenziale*. CIC editore, Roma 2012.
- David AL et al. A case-control study of maternal periconceptual and pregnancy recreational drug use and fetal malformation using hair analysis. *PlosOne* 2014; 9: e111038.
- Doi L et al. Cohort study of high maternal body mass index and the risk of adverse pregnancy and delivery outcomes in Scotland. *BMJ open* 2020; 10: e026168.
- Durfee SM et al. Postnatal outcome of fetuses with the prenatal diagnosis of gastroschisis. *J Ultrasound Med*. 2013; 32: 407-12. PubMed PMID: 23443180.
- Erwin JM. A pilot examination of the genome-wide DNA methylation signatures of subjects entering and exiting short-term alcohol dependence treatment program. *Epigenetics* 2014; 9: 1212-1219.
- Ganchimeg T et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. *BJOG* 2014; 121: 40-48.
- Goetzinger KR et al. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. *Am J Perinatol*. 2017; 34: 217-222. doi: 10.1055/s-0036-1585410. Epub 2016 Jul 11. PubMed PMID:27398707.
- GWAS Catalog EMBLEBI, <https://www.ebi.ac.uk/gwas>.
- Hiura H. Imprinting methylation error in ART. *Rep Med and Biol*. 2014; 13: 193-202.
- Jónsson H et al. Parental influence on human germline de novo mutations in 1548 trios from Iceland. *Nature* 2017.

- Kappil MA et al. Placental expression profile of imprinted genes impacts birth weight. *Epigenetics* 2015; 10: 842-849.
- Kelkay B et al. Factors associated with singleton preterm birth in Shire Suhul General Hospital, Northern Ethiopia, 2018. *Journal of Pregnancy*, 2019.
- Kenny L et al. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS ONE* 2013; e56583 doi 10.1371.
- Kondracki AJ et al. A gestational vulnerability window for smoking exposure and the increased risk of preterm birth: how timing and intensity of maternal smoking matter. *BMC* 2019; 16: 43.
- Laopaiboon M et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG* 2014; 121: 49-56.
- Masturzo B et al. Risk of adverse pregnancy outcomes by pre-pregnancy Body Mass Index among Italian population: a retrospective population-based cohort study on 27,807 deliveries. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299: 983.
- Miller DA. Is advanced maternal age an independent risk factor for uteroplacental insufficiency? *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 1974-80; discussion 1980-2. PubMed PMID: 15970865.
- Montoya JG et al. Management of *Toxoplasma Gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 554-566.
- Nykjaer C et al. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *J. Epidemiol Community Health* 2014; 68: 542.
- Odibo AO et al. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol.* 2006; 23: 325-8. Epub 2006 Jun 23. PubMed PMID: 16799913.
- Pison G, D'Addato AV. Frequency of twin births in developed countries: *Twin Res Hum Genet* 2005; 9: 250.
- Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2018; 110: 611
- Raitio A et al. Gastroschisis in Finland 1993 to 2014-Increasing Prevalence, High Rates of Abortion, and Survival: A Population-Based Study. *Eur J Pediatr Surg.* 2019 Dec 31. doi: 10.1055/s-0039-3401797. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31891948.
- Rauschert S et al. Maternal smoking during pregnancy induces persistent epigenetic changes into adolescence, independent of postnatal smoke exposure and is associated with cardiometabolic risk. *Frontiers in Genetics* 2019; 10: 1.
- Santana DS et al. Perinatal Outcomes in Twin Pregnancies Complicated by Maternal Morbidity: Evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2018; 18: 449.
- Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril.* 2015; 103: 1136-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.004. Review. PubMed PMID: 25934599.
- Smits J, Monden C. Twinning across the developing world. *PLoSone*, 2011; 6: e2523.
- SNLG. Ministero della Salute. LG Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011.
- Sonej S et al. Association of maternal cigarette smoking and smoking cessation with preterm birth. *JAMA network open* 2019; 2: e192514.
- Southard AE. Role of copy number variants in structural birth defect. *Pediatrics* 2012.
- Terplan M et al. Psychosocial interventions for pregnant women in outpatient illicit drug treatment programs compared to other interventions. *Cochrane Database of Systematic Review*, 2015.
- Terzioglu F et al. The effects of amniotic fluid and foetal cord blood nicotine concentrations on pregnancy complications and the anthropometric measurements of newborns. *J Obstet Gynaecol* 2019; 39: 952.



- Toriello VH et al. Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genet Med* 2008.
- World Health Organization, 2014. Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy.
- World Health Organization, 2016. Prevention of harm caused by alcohol exposure in pregnancy. Rapid review and case studies from Member States.
- World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience, 2016.
- Zhao R. Age-related change of germline stem cell activity. *Aging Cell* 2008; 7: 344-354.

## **DOCUMENTI CONSIGLIATI PER L'APPROFONDIMENTO**

---

- De Domenico et al. Overactive type 2 cannabinoid receptor induces meiosis in fetal gonads and impairs ovarian reserve. *Cell Death Dis.* 2017; 8: e3085.
- Forbes JC et al. A national review of vertical HIV transmission. The Canadian Pediatric AIDS Research Group (CPARG) AIDS. 2012; 26: 757-763.
- Guidotti TL (ed). *Global occupational health*. New York: Oxford University Press, 2011.
- Guidotti TL. Workplace risk assessment for reproductive hazards. *Arch Environ Occup Health.* 2014; 69: 67-8.
- Gupta et al. An Update on Fetal Alcohol Syndrome-Pathogenesis, Risks, and Treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016; 40: 1594-602.
- Kuniyoshi KM, Rehan VK. The impact of perinatal nicotine exposure on fetal lung development and subsequent respiratory morbidity. *Birth defects research.* 2019; 111: 1270.
- Martin MM et al. Effects of Developmental Nicotine Exposure on Frontal Cortical GABA-to-Non-GABA Neuron Ratio and Novelty-Seeking Behavior. *Cerebral Cortex* 2019; Epub ahead of print.
- Mueller et al. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology* 1990; 1: 195-200.
- Rehan VK et al. Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring. *BMC Medicine* 2012; 10: 129.
- Revello MG et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2015; 1205.
- [www.cdc.gov/niosh/homepage.html](http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html)
- [www.iss.it/ofad/fumo/index.php?lang=1&tipo=3](http://www.iss.it/ofad/fumo/index.php?lang=1&tipo=3)
- [www.nice.org.uk/guidance/ph26](http://www.nice.org.uk/guidance/ph26)



## Screening e diagnosi

---

### LO SCREENING

---

Il termine “screening” definisce una strategia di indagine utilizzata per identificare, all’interno di una determinata popolazione (nello specifico le donne in gravidanza), le gestanti a rischio maggiore per una malattia che rappresenta un problema importante in termini di prevalenza (elevata) e sintomi clinici (gravi). La ricaduta clinica dell’introduzione dei test di screening è stata quella di ridurre il ricorso a ulteriori approfondimenti mediante tecniche invasive con i rischi connessi: in pratica si è ridotta la frequenza di amniocentesi e prelievo di villi coriali.

La sensibilità (SENS), la specificità (SPEC), il valore predittivo positivo (PPV) ed il valore predittivo negativo (NPV) sono indicatori della *validità di un test di screening*.

Un test di screening ideale dovrebbe presentare una SENS e una SPEC del 100%, valori che tuttavia sono utopistici, in quanto tecnicamente non raggiungibili.

Ne consegue che gli screening presentano sempre una quota di soggetti classificati erroneamente.

### Tecniche non invasive, biochimiche e biofisiche associate

---

Contestualmente alla diagnosi prenatale invasiva, che verrà di seguito esaminata, sono stati sviluppati test di screening per il controllo della gravidanza fisiologica, cosiddetta “a basso rischio”.

Attualmente i test di screening utilizzano l’ecografia e l’analisi del sangue materno.

1. *Ecografia effettuata a 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> settimane*: si misurano le dimensioni del feto e la “*translucenza nucale* (NT – Nuchal Translucency) uno spazio linfatico compreso tra la colonna vertebrale e la cute della regione posteriore del collo del feto. Un aumento della NT evidenzia un incremento dell’edema sottocutaneo fetale che, di solito, si risolve prima del secondo trimestre. Questa anomalia può associarsi ad aneuploidie cromosomiche, ad alcune malattie genetiche, a malattie infettive materne e a difetti

cardiaci fetali (Senat MV et al, 2002; Bakker M, 2014). Il test può fornire risultati falsamente positivi, ma la sua sensibilità aumenta quando viene associato al dosaggio di alcuni marcatori sierologici.

2. Il *Test Combinato* è stato adottato dagli anni '90 nello screening della trisomia 21. Effettuato tra 11<sup>+0</sup> e 13<sup>+6</sup> settimane di gestazione, questo test utilizza una combinazione tra l'età materna, lo spessore della NT, il dosaggio su plasma materno della frazione libera della beta gonadotropina corionica (*free β-hcg*) e di una glicoproteina ad elevato peso molecolare, la "Pregnancy Associated Plasma Protein A" (PAPP-A). Un algoritmo permette di ottenere un valore di rischio (ad esempio, 1/2000; 1/350; 1/50 ecc.) "personalizzato", cioè specifico per ciascuna gravidanza. Ha una sensibilità dell'80-90% circa ed un tasso di falsi positivi (FPR) compreso tra il 4-5% ed il 7% (Snijders RJ, 1998; Nicolaides KH, 2005; Park SY, 2016; Santorum M, 2017). Parallelamente alla trisomia 21, il test combinato permette di rilevare precocemente anche le trisomie 18 e 13, rispettivamente la seconda e la terza più frequente anomalia cromosomica con una sensibilità del 92-95%, pur dovendosi considerare una percentuale di falsi positivi compresa tra 1% e 4% (Park SY, 2016; Santorum M, 2017). Ad un'età gestazionale di 11<sup>+0</sup> e 13<sup>+6</sup> settimane, la prevalenza relativa delle trisomie 18 e 13, rispetto alla 21, è di 1:3 e 1:7 (Snijders RJ, 1994; Snijders RJ, 1995; Snijders RJ, 1999). Tutte e tre le trisomie si associano ad un aumento dell'età materna e dello spessore della NT e ad una riduzione della concentrazione nel plasma materno di PAPP-A, ma nella trisomia 21 la concentrazione della *free β-hcg* è aumentata, mentre nelle trisomie 18 e 13 è ridotta (Snijders RJ, 1994; Snijders RJ, 1995; Snijders RJ, 1998; Snijders RJ, 1999; Tul N, 1999; Spencer K, 2000, a; Nicolaides KH, 2000; Wright D, 2008).

Gli studi effettuati negli ultimi 10 anni hanno mostrato che è possibile ottenere un miglioramento dei risultati dello screening del I trimestre:

- effettuando i test biochimici a 9-10 settimane e l'esame ecografico a 12 settimane di età gestazionale, ma va valutata la complessità organizzativa ed il fatto che si farebbero prelievi ematici a donne la cui gravidanza non è più in evoluzione (4-6%);
- includendo nella valutazione ecografica alcuni parametri addizionali (quali la visualizzazione dell'osso nasale, la valutazione del flusso ematico a livello del dotto venoso e della valvola tricuspide ecc.), che richiedono ecografi di elevato livello, ecografisti preparati ad eseguire indagini così dettagliate ed il tempo necessario, tutti requisiti non coerenti con un "test di screening".

Nella pratica clinica, lo schema operativo più diffuso prevede l'effettuazione dei test biochimici e dell'esame ecografico contemporaneamente, tra 11<sup>+0</sup> e 13<sup>+6</sup> settimane. (Bindra R, 2002; Spencer K, 2003; Spencer K, 2000, b).

3. Il *triplo test (Tri-test)* viene effettuato fra 15 e 18 settimane di età gestazionale, previa

corretta datazione ecografica della gravidanza. Consiste nel dosaggio sul siero materno di alcuni prodotti del metabolismo feto-placentare (alfa fetoproteina, estriolo libero e gonadotropina corionica totale: AFP, uE3 e hCG). Come per il test combinato, un algoritmo che si basa sull'età materna e sui risultati dei suddetti dosaggi permette di ottenere un valore di rischio. Tale test "tardivo" è meno accurato nella valutazione del rischio e fornisce una *performance* predittiva inferiore (sensibilità 70-80%), ma può essere proposto alle donne che non hanno avuto accesso al test del I trimestre.

4. *Il quadruplo test* è il tri-test integrato con un altro marcatore biochimico, l'inibina A, che non è però compresa nei *software* più utilizzati in molti Paesi tra cui l'Italia. Tale marcatore non aumenta in modo significativo la sensibilità e specificità e ha costi elevati.
5. *Il test integrato* si effettua in due tempi: a 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> settimane si esegue l'esame ecografico con la misurazione della NT (come per il test combinato) ed il dosaggio di PAPP-A; a 15-17 settimane si procede al dosaggio sul sangue materno dell'estriolo, dell'alfa-fetoproteina e della gonadotropina corionica. I risultati, e l'età materna, vengono "integrati" ed un algoritmo fornisce il valore di rischio. L'insieme di questi dati aumenta l'accuratezza della predizione e consente anche di valutare il rischio di malformazioni della colonna vertebrale (ad es. la spina bifida).

Non è facile introdurre e spiegare il concetto di "rischio": deve essere esplicitato che cosa significa nella pratica quel risultato, quindi, per esempio, che un rischio di 1 su 100 è più alto di 1 su 1000. Un rischio di 1 su 100 significa che solo 1 feto su 100 con quello stesso risultato del test è affetto, mentre 99 su 100 sono sani e l'unico modo per sapere se è veramente malato è eseguire un test diagnostico che, nel caso delle trisomie 21, 18 e 13, è lo studio del cariotipo fetale sul tessuto coriale (ottenuto con prelievo di villi coriali - vedi scheda) oppure su liquido amniotico (ottenuto con l'amniocentesi - vedi scheda). Nel caso che l'esito del test indichi un rischio di 1 su 1000 significa che solo 1 feto su 1.000 con quello stesso risultato del test è affetto mentre 999 su 1.000 sono sani: l'unico modo per sapere se è affetto è eseguire il test diagnostico (prelievo di villi coriali oppure amniocentesi) che comporta un rischio aggiuntivo di aborto (vedi scheda Amniocentesi). Spesso il comparare i due rischi (rischio di avere un figlio malato e rischio di abortire un figlio sano per le complicanze legate alla procedura invasiva) può aiutare a prendere una decisione, anche se i due eventi negativi hanno significati e pesi ben diversi per la singola donna. Il quesito che deve essere discusso con la donna/coppia riguarda il confronto tra la preoccupazione di avere un figlio malato rispetto alla preoccupazione di avere un aborto come conseguenza dell'esame invasivo, anche se, nel singolo caso, è spesso difficile o addirittura impossibile imputare con certezza l'aborto alla procedura invasiva. Perciò è necessario che la donna sia ben motivata sulle proprie scelte e si rivolga a centri/operatori di provata esperienza, pur sapendo che quel rischio aggiuntivo,

**Tab. 2.1. Differenti test di screening e le relative associazioni di marcatori**

	1° trimestre			2° trimestre			
<b>Età materna +</b>	NT	PAPP-A	fβ-hCG	fβ-hCG/ hCG	AFP	uE3	Inibina-A (opzionale per il test integrato)
Test combinato							
Triplo test							
Quadruplo test							
Test integrato							
Test integrato biochimico (o sierologico)							

ancorché piccolo, non può comunque essere eliminato. Nelle Tab. 2.1, 2.2 e 2.3 sono riassunti i test di screening disponibili nel I e II trimestre, la loro sensibilità per un valore predittivo del test positivo (FPR) del 5% ed il tasso calcolato di perdite fetali di feti non affetti per ciascun test.

Altre opzioni sono:

6. *Il test sequenziale.* Un primo referto è prodotto nel 1° trimestre (dopo NT o dopo il test combinato) e un referto finale dopo il prelievo del secondo trimestre. In questo modo ci sono due risultati che possono essere non congruenti fra loro.
7. *Il test contingente* prevede che si esegua un test nel primo trimestre (NT oppure test combinato) e poi, sulla base dell'esito, si decida se proseguire con ulteriori test oppu-

**Tab. 2.2.** Sensibilità dei diversi test considerando un tasso fisso di FPR 5% secondo gli studi SURUSS (Wald NJ et al, 2003) e FASTER (Malone FD et al, 2003)

Età materna +	Epoca	SURUSS	FASTER
Traslucenza nucale	1° trim.	60%	64-70%
Test Combinato	1° trim.	83%	82-87%
Triplo test	2° trim.	77%	69%
Quadruplo test	2° trim.	90%	81%
Test Integrato Biochimico	1° + 2°	85 (89)%	(85-88)%
Test Integrato senza Inibina A	1° + 2°	92%	---
Test Integrato con inibina A	1° + 2°	93%	94-96%

**Tab. 2.3.** Valutazione dei test di screening per la trisomia 21 (da SNLG, Sistema Nazionale per le Linee Guida, Ministero della Salute Italiano, Istituto Superiore di Sanità. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011, pag. 121.)

Test	Tasso di falsi positivi (FPR)	Numero di perdite di feti non affetti per 100.000 donne	Numero diagnosticato di feti con sindrome di Down per perdite fetali correlate alla procedure
Combinato	6.1%	44	3.9
Doppio	13.1%	94	1.8
Triplo	9.3%	67	2.6
Quadruplo	6.2%	45	3.8
Siero integrato	2.7%	19	9.1
Integrato	1.2%	9	19.2

re fermarsi. Si basa sull'uso di due valori soglia (*cut-off*), attraverso i quali le donne gravide vengono suddivise in tre categorie:

- ad alto rischio, alle quali viene offerto un test diagnostico (prelievo di villi o amniocentesi) e sono stati proposti *cut-off* diversi (1 su 10, 1 su 50, 1 su 100);
- a basso rischio, alle quali viene consigliato di non eseguire altri test perché il risultato viene ritenuto soddisfacente (1 su 1.000, 1 su 2.000, 1 su 2.500);
- a rischio intermedio, cioè con rischio compreso fra alto e basso rischio, alle quali sono offerti test aggiuntivi.

I *cut-off* di rischio proposti in letteratura e utilizzati nella pratica clinica sono diversi (vedi sopra) con risultati in termini di sensibilità e di specificità differenti e dipendono da vari fattori:

- risorse economiche a disposizione;
- obiettivi del programma di screening: si vuole ridurre il numero di procedure invasive oppure si vuole identificare il numero maggiore possibile di affetti? Nel primo caso si alza il *cut-off* verso l'alto rischio, per esempio 1 su 10, nel secondo caso si abbassa il *cut-off* verso il basso rischio, per esempio 1 su 2.500.

Nel corso della consulenza pre- e post-test, le gestanti devono essere informate delle opzioni disponibili, compresa la possibilità della diagnosi prenatale invasiva.

I test aggiuntivi da utilizzare nel test contingente nel gruppo del rischio intermedio possono essere:

- a. *ecografici* ad esempio, valutazione dell'osso nasale, del dotto venoso e della valvola tricuspidale, che consentono di identificare un maggior numero di affetti. Ognuno dei *marker* ecografici aggiuntivi può essere valutato nella singola gestante con un conseguente aumento della sensibilità fino al 93-96% ed una contemporanea

riduzione del FPR fino al 2,5% (Kagan KO, 2009; Maiz N, 2009; Nicolaides KH, 2005; Cicero S, 2001; Sonek JD, 2006; Matias A, 1998; Huggon JC, 2003; Faiola S, 2005; Zvanca M, 2011).

- b. *il test del DNA fetale* o NIPT (*Non Invasive Prenatal Testing*) che ha una sensibilità (circa 99%) e specificità maggiore rispetto ai test tradizionali.
8. *NIPT (Non Invasive Prenatal Test)*: a partire dal primo trimestre di gravidanza è presente nel circolo ematico materno del DNA libero di origine fetale (*cell-free fetal DNA* o *cffDNA*), che può essere prelevato in maniera non invasiva ed utilizzato per lo studio di alcune patologie fetali. Il *cffDNA* a partire dalla 10<sup>a</sup> settimana è in quantità sufficiente per effettuare indagini di screening. La sua percentuale varia tra 0 e 25%, con una media, a 12 settimane, del 12%. Questa tecnica viene attualmente utilizzata in alcuni Paesi per formulare diagnosi di sesso fetale nelle gravidanze a rischio per malattie legate all'X, come la distrofia muscolare di Duchenne, indirizzando poi alla diagnosi invasiva e alle indagini molecolari mirate solo le gravidanze con feti di sesso maschile. Le tecniche attuali analizzano i frammenti di *cffDNA* senza differenziare i frammenti di origine materna da quelli di origine fetale. Questi test sono definiti NIPT (*Non Invasive Prenatal Test*) e sono considerati "non diagnostici" proprio perché basati sulla commistione di DNA di diversa origine, materna e placentare. La specificità dei test sul *cffDNA*, negli studi che hanno arruolato oltre 10.000 campioni, rivela una percentuale di falsi-positivi <1/1.000, a conferma della percentuale di discordanze fetto-placentari emerse dalle analisi cromosomiche effettuate sul citotrofoblasto. La percentuale di falsi-negativi nella popolazione afferente al test è <1/100 (sensibilità 99%). Alcune linee guida nazionali e internazionali fissano gli obiettivi, i percorsi di scelta e le modalità di prescrizione e propongono i modelli di consenso informato per le pazienti. Il NIPT viene soprattutto utilizzato per determinare il rischio di cromosomopatia, in particolare le aneuploidie 13, 18 e 21 e dei cromosomi sessuali, che rappresentano solo una parte, sia pure la più significativa (50%-70%), delle aberrazioni cromosomiche presenti nel feto. Attualmente viene considerato il migliore test di screening per l'identificazione della trisomia 21, in ragione dei risultati riportati nello screening del primo trimestre. La specificità del NIPT, relativamente allo screening delle aneuploidie e dei cromosomi sessuali, è invece inferiore rispetto a quella ottenuta per gli autosomi. Questo implica che non tutta la letteratura scientifica sia concorde sui risultati ottenuti e pubblicati da alcuni autori con percentuali vicine al 100%. Ciò è ascrivibile a differenti meccanismi anche su base biologica, come per esempio i mosaicismi confinati alla placenta, costituzionali della madre, rilevati in un'alta percentuale di casi (8,6%) (Zhang H et al, 2015). In alcune patologie, come ad es. sindrome di DiGeorge, la percentuale di riconoscimento (*detection rate*) varia tra il 44,2% fino ad oltre l'80% (Martin K et al, 2018; Helgeson J et al, 2015). Non sono al momento disponibili studi riferiti alla popolazione generale e pertanto non è ancora



possibile stabilire la validità e l'utilità clinica di questo screening qualora venga utilizzato su tutte le gravidanze. Al momento, i test del cffDNA rivolti alle sindromi da delezione non sono raccomandati dalle maggiori società scientifiche professionali, stante il numero limitato di studi clinici prospettici disponibili (Committee on Practice Bulletin, 2016). Vale la pena ricordare che alcuni studi hanno dimostrato che il peso e/o l'indice di massa corporea (BMI) della donna in gravidanza possono influenzare la concentrazione del cffDNA nel suo plasma. L'obesità, ad esempio, si associa ad una riduzione delle frazioni fetali (Ashoor G et al, 2013; Wang Eet al, 2013). Questo dato potrebbe essere correlato con l'aumento del volume del circolo materno, che si traduce in una maggiore diluizione del DNA fetale (Canick JA et al, 2013). In alternativa, la ridotta frazione fetale potrebbe essere causata da un aumento degli eventi apoptotici o di necrosi della frazione stromo-vascolare e del tessuto adiposo nelle donne obese durante la gravidanza (Haghiac M, 2012).

### ***Confronto tra NIPT e metodi di screening "tradizionali"***

---

I risultati disponibili indicano che il NIPT è il test di screening prenatale dotato al momento della maggiore sensibilità e specificità nello screening della trisomia 21, con una accuratezza della predizione oltre il 98%. L'accuratezza è minore per le trisomie 18 e 13 e per le aneuploidie dei cromosomi sessuali.

In tutti casi di NIPT ad alto rischio è opportuno procedere alla conferma mediante un test diagnostico (amniocentesi o villocentesi). In circa il 2% dei casi non fornisce un risultato, per l'inadeguatezza del campione correlata alla bassa concentrazione del cffDNA nel plasma materno.

Utilizzato come screening contingente dopo il test combinato rappresenta il modello migliore in termini di rapporto costo/beneficio, almeno nella prospettiva del sistema sanitario.

Lo screening deve essere offerto nell'ambito di una consulenza con specialisti di genetica medica e/o di ostetricia e ginecologia, integrata da un esaustivo consenso informato. Le applicazioni dello screening alle patologie genomiche (microduplicazioni e microdelezioni) e alle malattie mendeliane al momento non sono validate per un loro trasferimento clinico, ma vengono effettuate nel contesto di programmi di ricerca (per una revisione generale cfr Consiglio Superiore di Sanità: Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica 2021, [https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=3097](https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3097)).

### **Tecnica ecografica ostetrica**

---

L'ecografia è la metodica che ha consentito per la prima volta di osservare direttamente il feto e i suoi annessi nel loro ambiente naturale, l'utero, e di seguirne l'evoluzione dalle prime settimane di gravidanza al termine. La sua diffusione ha modificato in modo sostanziale l'assistenza alla gravidanza. I dati scientifici pubblicati negli anni ne

hanno definito potenzialità e limiti nello screening, nella diagnosi e nel monitoraggio di molte patologie fetali. Inoltre è ormai diffuso, e insostituibile, l'utilizzo dell'ecografo come supporto ai controlli ostetrici, nel rilevare la presenza della camera ovulare e/o del feto in utero, valutare il battito cardiaco fetale, i movimenti fetali, il numero dei feti, la presentazione del feto, il volume del liquido amniotico. Correntemente viene definita "ecografia office" ed è parte integrante del controllo ostetrico; pertanto i risultati vengono riportati nella cartella ostetrica, con gli altri parametri che vengono rilevati ad ogni controllo in gravidanza, e non richiedono una refertazione specifica.

### ***Ecografia di screening ed ecografia diagnostica***

---

L'ecografia ha un ruolo centrale nella diagnostica prenatale in genere e nella diagnostica delle malformazioni in particolare. Permette di valutare con accuratezza l'età del feto (quando eseguita nella prima metà della gravidanza), di seguirne la crescita fisiologica, e quindi di rilevarne eventuali alterazioni in difetto o in eccesso; permette di valutare la normalità di tutti gli organi ed apparati fetali, della placenta e del liquido amniotico o eventuali deviazioni dalla norma. Inoltre è parte integrante di tutti i metodi di screening biochimici e NIPT (vedi sopra) e strumento indispensabile come supporto alle metodiche invasive, dalle più semplici (ad es. amniocentesi e prelievo di villi coriali) alle più complesse (ad es. terapie chirurgiche).

L'ecografia si è ampiamente diffusa come test di screening e di diagnosi delle malformazioni strutturali del feto. Per quanto riguarda lo *screening*, cioè l'esame da offrire a tutte le donne in gravidanza, sono stati condotti molti studi per definire quali siano le strategie che permettono i migliori risultati in termini di efficacia, cioè accuratezza nell'identificare le malformazioni, e di efficienza, cioè ricaduta clinica della diagnosi. Le ricadute cliniche di una diagnosi prenatale di malformazione comprendono:

- sorveglianza dell'evoluzione prenatale della malformazione, che permette di scegliere il momento, il luogo e la modalità del parto al fine di ottimizzare gli esiti;
- terapia in utero (vedi terapie chirurgiche);
- interruzione della gravidanza.

Attualmente la politica di screening maggiormente diffusa nel mondo consiste nell'offrire un'ecografia a tutte le donne intorno a 20 settimane di età gestazionale (fra 18-19 e 21-22). La specificità del test di screening nel riconoscere le malformazioni a quest'epoca è molto alta (99%). La sensibilità invece varia a seconda dell'organo/i colpito/i e del tipo di malformazione, da un massimo del 68-90% per le malformazioni del sistema nervoso centrale ad un minimo del 6-30% per le malformazioni del sistema cardiocircolatorio. La media per il complesso delle malformazioni riportata in diversi studi è del 30-60%. La sensibilità varia anche in funzione della competenza degli operatori nell'eseguire l'esame, della strumentazione utilizzata e dell'organizzazione dello screening, e questo spiega le differenze osservate negli studi effettuati nei diversi Paesi:

dal 70% al 10%, considerando le malformazioni nel loro complesso. Per ottimizzare e rendere omogenei i risultati tutte le Società Scientifiche hanno fornito indicazioni sulla metodologia da seguire nell'esame di screening, in modo che vengano controllati sistematicamente e secondo modalità standardizzate le dimensioni del feto, i suoi movimenti, l'anatomia di tutti gli organi ed apparati, il liquido amniotico e la placenta. L'obiettivo di questo esame è la verifica della normalità del quadro anatomico-funzionale. Se esistono deviazioni dalla norma per qualche aspetto dell'esame (dimensioni del feto, strutture anatomiche, ecc.) la donna deve essere riferita per un esame diagnostico. È tuttora in discussione se vi siano sufficienti evidenze per effettuare uno screening delle malformazioni strutturali del feto già alla fine del primo trimestre (12-14 settimane), quando la sensibilità del metodo è più bassa ed è maggiore la frequenza di falsi positivi; analogamente è in discussione l'utilità, sempre ai fini della diagnosi delle malformazioni, di un'ecografia nel terzo trimestre, che potrebbe migliorare la sensibilità rilevando la presenza di malformazioni che si sviluppano tardivamente.

*L'ecografia diagnostica* ha il compito di definire la diagnosi (Tab. 2.4). Tale indagine può essere giustificata da un sospetto posto a un'ecografia di screening o da fattori presenti prima della gravidanza (ad es.: diabete materno, familiarità per malformazioni, assunzione di farmaci teratogeni, ecc.) o che insorgono durante la gravidanza, come ad esempio le infezioni (vedi Capitolo 1). L'esame deve essere eseguito in modo mirato al riconoscimento delle anomalie per cui sussiste un rischio. Per questo, viene anche definita "ecografia mirata". Deve essere effettuato con strumenti di elevata qualità, completi di Doppler, color Doppler, e con la possibilità di visualizzazione tri- e quadridimensionale (3D-4D). Chi esegue l'esame, oltre ad essere competente nella specifica tecnica, deve conoscere le patologie malformative, le loro caratteristiche anatomiche e funzionali, e la storia naturale delle malformazioni dei diversi organi ed apparati. Per la definizione della diagnosi e della sua prognosi, può essere utile avvalersi di altre tecniche (ad es. risonanza magnetica, diagnostica invasiva, ecc.) e competenze (ad es. genetista, neonatologo, pediatri specialisti in varie discipline, ecc.) complementari. L'esame dovrebbe essere eseguito in un Centro di riferimento o un Centro esperto in grado di garantire non solo la diagnosi, ma anche la consulenza alla donna/coppia e di definire il percorso diagnostico e terapeutico.

È opportuno che l'ecografia, sia essa di screening o di diagnosi, sia preceduta da un'informazione esaustiva sugli scopi e l'utilità, nonché sui suoi limiti, in modo da consentire alla donna di fornire un assenso consapevole all'esame. Qualunque sia il tipo di ecografia, è indispensabile:

- utilizzare una corretta metodologia di lavoro come esplicitato dalle linee guida;
- redigere un referto adeguato al tipo di ecografia eseguito.

È altrettanto importante dedicare tempo, al termine dell'esame, a spiegare quanto rilevato soprattutto in termini di normalità (che può richiedere poco tempo, soprattutto

se in precedenza era già stato chiarito il motivo per il quale si eseguiva l'esame e le sue finalità), oppure di patologia (che può richiedere consulenze successive).

### **Tecniche diagnostiche invasive**

---

Come anticipato, l'analisi del cariotipo fetale e la ricerca di specifiche mutazioni geniche si basano su indagini citogenetiche e molecolari effettuate su cellule fetali o su quelle del trofoblasto. Il prelievo di questi tessuti/cellule avviene mediante l'introduzione di un ago sotto guida ecografica: queste tecniche mininvasive sono effettuate nel I trimestre (biopsia del trofoblasto, o villocentesi o prelievo dei villi coriali) o nel II trimestre (prelievo di liquido amniotico, o amniocentesi) di gravidanza. L'accuratezza delle diagnosi effettuate attraverso queste due tecniche è considerata superiore al 99%.

Studi randomizzati effettuati su ampie popolazioni di donne in gravidanza hanno evidenziato che il rischio di perdite fetali legato a tali metodiche si attesta attualmente su 1:300-500 per l'amniocentesi e su valori lievemente superiori per la villocentesi, anche se studi più recenti sembrerebbero dimostrare una sostanziale sovrapposizione del rischio tra le due metodiche.

### **Analisi genetica**

---

La diagnosi genetica prenatale ha utilizzato per molti anni unicamente le colture di amniociti, prelevati mediante amniocentesi transaddominale nel II trimestre di gravidanza, più precisamente alla 16<sup>a</sup>-18<sup>a</sup> settimana di amenorrea. I test genetici utilizzano cellule di desquamazione della cute, della mucosa del tubo digerente, delle vie respiratorie, del tratto urogenitale e del sacco amniotico, coltivate *in situ* ed analizzate su cloni, allo scopo di ottimizzare l'identificazione dei mosaicismi e delle contaminazioni materne o, alternativamente, coltivate in fiasca con il vantaggio di avere una migliore crescita cellulare, a scapito della individualità dei cloni.

Del tutto marginali, ai fini della diagnosi genetica, sono i leucociti fetali, prelevati per funicolocentesi, a partire dalla 18<sup>a</sup> settimana di amenorrea, che vengono coltivati con tecniche citogenetiche standard e sono utilizzati essenzialmente (ma solo eccezionalmente) per dirimere i dubbi interpretativi dei mosaicismi identificati sugli amniociti.

Dagli anni '80 si è resa disponibile la diagnosi nel I trimestre, attorno alla 11<sup>a</sup>-12<sup>a</sup> settimana di amenorrea, basata sulla villocentesi e l'acquisizione delle cellule del trofoblasto (villi coriali) che possono essere analizzate con tecnica diretta (mitosi spontanee del citotrofoblasto; diagnosi disponibile mediamente entro 48-72 ore dopo il prelievo), oppure su colture a breve termine, previo trattamento dei villi con enzimi proteolitici in grado di disgregare le cellule del citotrofoblasto e del sinciziotrofoblasto. A fronte dei diversi vantaggi e svantaggi delle due metodiche, il loro impiego combinato ne aumenta l'accuratezza diagnostica, in quanto le cellule analizzate attraverso le due tecniche hanno un'origine embrionale diversa. Ciò è particolarmente importante nella diagnosi citogenetica,

in quanto circa il 2% dei campioni presenta un mosaicismo (che può essere confinato alla placenta, da contaminazione materna, costituzionale). Il laboratorio che effettua analisi citogenetiche deve essere in grado di dirimere i dubbi interpretativi tra i mosaicismi di primo livello (pseudomosaicismo a singola cellula), quelli di secondo livello (pseudomosaicismo a cellule multiple), di terzo livello (mosaicismo vero) e da contaminazione.

Le principali indicazioni tradizionali alla diagnosi citogenetica prenatale riguardano:

- l'età materna avanzata (empiricamente uguale o superiore a 35 anni);
- la presenza in un genitore di un'anomalia cromosomica bilanciata (traslocazione, inversione) o di una aneuploidia omogenea o in mosaico (piccolo cromosoma soprannumerario, trisomia autosomica o di un cromosoma sessuale);
- una precedente gravidanza con feto aneuploide;
- un'alterazione del test combinato di screening del I trimestre di gravidanza (alterazione biochimica nella madre suggestiva di un aumento del rischio di aneuploidia) e/o alterazione ecografica suggestiva di una patologia cromosomica (ad es. aumento di spessore della plica nucale),
- necessità di conferma della "diagnosi" di aneuploidia all'esame del cfDNA isolato da sangue materno.

Le analisi citogenetiche tradizionali vengono affiancate e/o integrate con tecniche di citogenetica molecolare, in particolare l'array-CGH, che si basa sull'ibridazione comparativa del genoma mediante *array* (*array-based Comparative Genomic Hybridization*) o sullo SNP-array (*Single Nucleotide Polymorphisms*). Tale indagine consente di identificare variazioni nel numero delle copie, ovvero delezioni, cioè perdite di porzioni di genoma, o duplicazioni/amplificazioni, cioè un eccesso di copie, di dimensioni inferiori a quelle della risoluzione cromosomica, che evidenzia sbilanciamenti di dimensioni superiori alle 10 Mb (milioni di basi). Si calcola che almeno un neonato ogni 300 sia affetto da una di queste patologie genomiche. È buona norma prelevare, contestualmente al campione fetale, il sangue dei genitori, che è indispensabile per interpretare correttamente lo sbilanciamento eventualmente evidenziato nel feto.

I campioni fetali possono essere utilizzati anche per indagini biochimiche dirette ad identificare malattie metaboliche, oppure ad ottenere DNA da utilizzare per l'analisi molecolare di malattie mendeliane.

Lo studio del cariotipo fetale (analisi citogenetica) e la ricerca di specifici difetti genetici (analisi molecolare) nel caso del riscontro di una o più malformazioni congenite, rappresentano uno strumento indispensabile ai fini della consulenza prenatale e della elaborazione di specifiche strategie assistenziali pre- e post-natali. Inoltre, la consulenza genetica basata sui risultati di tali indagini consente di precisare il rischio riproduttivo futuro della coppia e di eventuali altri componenti della famiglia.

### **Dalle tecniche tradizionali alle analisi "omiche"**

La diagnosi genetica prenatale, a seconda dell'epoca e dell'indicazione clinica, utiliz-

za una serie di indagini diverse, compreso il cariotipo, gli arrays e le analisi molecolari. La loro appropriatezza viene valutata in base all'utilità del risultato sulla gestione della gravidanza e non solo sulla loro capacità diagnostica. In questo senso, nelle gravidanze che non sono a rischio specifico, dovrebbe essere scoraggiato il ricorso indiscriminato alle indagini genetiche di natura predittiva.

Le tecniche di sequenziamento di seconda generazione (*Next Generation Sequencing* - NGS), in particolare l'analisi dell'esoma ovvero la parte codificante del genoma (*Whole Exome Sequencing* - WES), stanno modificando l'approccio diagnostico delle malattie genetiche. Considerato che l'obiettivo primario delle analisi genetiche prenatali è fornire spiegazioni rispetto al riscontro delle patologie fetali e alla loro gestione clinica, è necessario che dalle analisi genomiche emergano risultati chiari che non diano adito a dubbi interpretativi. Per questo, è importante che l'analisi sia effettuata sul trio (feto + genitori) e si disponga di dati clinici il più possibile completi (ecografie, anamnesi familiare, eventuali riscontri autoptici in caso di interruzione della gravidanza). La limitatezza dei dati obiettivi del feto e la scarsa conoscenza del fenotipo prenatale delle malattie rare, che per lo più vengono diagnosticate dopo la nascita, può rendere complessa l'interpretazione dei risultati delle analisi genomiche. Per questo, sul referto devono essere riportate solo le varianti classificate come patogene o probabilmente patogene, segnalando le varianti di significato incerto o sconosciuto (*Variants of Uncertain Significance* - VUS) solo quando si associno ad un quadro clinico noto. È pertanto importante la consulenza pre-test e post-test e la gestione di tutto il percorso diagnostico presso laboratori accreditati, presso i quali operino professionisti in possesso di specifiche competenze cliniche e di laboratorio.

Un aspetto critico è quello temporale, dato che la diagnosi prenatale deve essere refertata in un arco limitato di tempo, mentre il WES richiede tempi relativamente lunghi, compresi quelli necessari a confermare con metodi alternativi le eventuali varianti patogene identificate. Disponendo di un'organizzazione ottimale, è comunque possibile ottenere i risultati nell'arco di una decina di giorni. Si deve comunque tenere presente che il WES, in analogia con altre indagini genetiche, ha una serie di limiti, in quanto non individua gli sbilanciamenti genomici (*Copy Number Variants* - CNV), i piccoli riarrangiamenti intragenici e le mutazioni da espansione di triplette.

Sono disponibili ancora pochi studi scientifici sulle applicazioni del WES nella diagnosi prenatale, per di più spesso con una focalizzazione limitata ad alcuni aspetti, in particolare la resa diagnostica, in assenza di dati di *follow-up* o di analisi di costo-efficacia. Gli studi più recenti hanno riguardato casistiche selezionate, in particolare le gravidanze con difetti eco-evidenziati, con un cariotipo ed un array normali. Best et al. (2018) hanno effettuato una meta-analisi di 31 studi, ed hanno riportato un successo diagnostico compreso tra il 6,2 e l'80% dei casi. Le rese diagnostiche più elevate sono state ottenute quando le indagini erano state effettuate sul trio (feto e genitori) o sui

**Tab. 2.4.** Sensibilità dello screening ecografico delle malformazioni fetali in Europa (EUROCAT, 2021).

Sede	Tot. casi	Diagn. prenatali	Percentuale sul Totale
French West	567	383	67.55% (63.59% - 71.27%)
Wessex	1872	1225	65.44% (63.25% - 67.56%)
Paris	2903	1838	63.31% (61.54% - 65.05%)
South West England	3412	1995	58.47% (56.81% - 60.11%)
Northern England	2267	1244	54.87% (52.82% - 56.91%)
Thames Valley	1930	1049	54.35% (52.12% - 56.56%)
Vaud	1006	545	54.17% (51.09% - 57.23%)
Hainaut	964	505	52.39% (49.23% - 55.52%)
Odense	414	206	49.76% (44.97% - 54.55%)
Navarre	507	250	49.31% (44.98% - 53.65%)
Wales	3305	1531	46.32% (44.63% - 48.03%)
Olanda	1624	725	44.64% (42.24% - 47.07%)
Bretagna (F)	4958	2140	43.16% (41.79% - 44.55%)
Portogallo Merid.	747	322	43.11% (39.6% - 46.68%)
Auvergne	1513	652	43.09% (40.62% - 45.6%)
Isole della Reunion	2055	817	39.76% (37.66% - 41.89%)
Toscana	2189	935	42.71% (40.66% - 44.8%)
Regione di Valenza (Sp)	3471	1362	39.24% (37.63% - 40.87%)
Sassonia-Anhalt	2288	833	36.41% (34.46% - 38.4%)
Ucraina	2477	895	36.13% (34.26% - 38.04%)
Cork e Kerry (Irl)	639	226	35.37% (31.76% - 39.15%)
Malta	438	134	30.59% (26.46% - 35.06%)
Stiria	656	194	29.57% (26.21% - 33.18%)
Emilia Romagna	3839	1093	28.47% (27.07% - 29.92%)
Pleven	248	69	27.82% (22.62% - 33.71%)
Norvegia	4649	1099	23.64% (22.44% - 24.88%)
<b>Totale</b>	<b>50938</b>	<b>22267</b>	<b>43.71% (43.28% - 44.15%)</b>

singoli feti che presentavano difetti multipli o quadri ecografici riconducibili a distinti gruppi di malattie (ad es. displasie scheletriche). La capacità del WES di aumentare la resa diagnostica nel corso della gravidanza è emersa anche da uno studio di Xue et al. (2020), che hanno analizzato una serie di feti che avevano presentato un aumento della translucenza nucale, in presenza di un array-CGH negativo. Altri studi, come quelli di Lord et al. (Lord et al, 2019), pur confermando la potenzialità del WES di incrementare la resa diagnostica, hanno sottolineato le criticità organizzative ed etiche dell'uso di questa analisi in ambito prenatale, l'importanza di ricorrere al WES solo in casi selezionati, la necessità di disporre di competenze per l'interpretazione dei risultati e le difficoltà della consulenza pre- e post-test.

In sintesi, gli studi fino ad oggi disponibili sono eterogenei per la numerosità dei casi analizzati, i criteri di inclusione, l'epoca gestazionale monitorata e i criteri utilizzati nell'interpretazione dei risultati. Spesso le informazioni cliniche si limitano ai rilievi ecografici e solo un numero esiguo di studi ha avuto un follow-up autoptico o post-natale. L'International Society for Prenatal Diagnosis (SPD, 2018) ha stilato alcune raccomandazioni rivolte ai laboratori che offrono le analisi genomiche prenatali. In sintesi:

1. i pannelli multigenici, il WES e il WGS (analisi dell'intero genoma) possono essere utilizzati nelle gravidanze con feti malformati, negativi alla *Chromosomal Microarray Analysis* (CMA) o nei quali si sospetti una patologia associata alla variazione di singoli nucleotidi (SNV) o, ancora, nei casi di ricorrenza familiare di anomalie senza diagnosi.
2. È sconsigliata l'introduzione delle tecniche "omiche" nella routine della diagnosi prenatale, ad eccezione di casi particolari oppure per finalità di ricerca.
3. Le analisi dovrebbero essere eseguite solo presso laboratori accreditati, che rispondono a definiti standard di qualità, con esperienza nell'esecuzione e nella gestione delle analisi "omiche", e solo all'interno di un percorso che preveda la consulenza pre-test e la consulenza multidisciplinare post-test.

Pertanto, la letteratura e le Società scientifiche condividono l'idea che l'uso delle analisi genomiche in epoca prenatale abbia la capacità di aumentare la resa diagnostica. Tuttavia, al momento, dovrebbero essere riservate a casi selezionati, ad esempio per definire il rischio di ricorrenza di una patologia, in considerazione delle criticità organizzative, etiche e le ancora limitate conoscenze. Infine, oltre ai limiti tecnici del WES, ad esempio la copertura incompleta di alcune regioni genomiche, il suo utilizzo nella diagnosi prenatale è reso ancora più complesso dalla limitata definizione del fenotipo del feto, che peraltro evolve nel tempo, e dalle incomplete conoscenze sui geni critici durante lo sviluppo (Feldkamp ML et al, 2017).

## BIBLIOGRAFIA

---

- Ashoor G et al. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 26-32.
- Bakker M et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: what next? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 355-66.
- Best S et al. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn.* 2018; 38: 10-19. doi: 10.1002/pd.5102. Epub 2017 Jul 25.
- Bindra R. One-stop link for assesment for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 219-25.
- Canick JA et al. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013; 33: 667-674.
- Cicero S. Absence of natal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation. *Lancet* 2001; 358: 1665-7.
- Faiola S. Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 22-7.



- Feldkamp ML et al. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ* 2017; 3: j2249.
- Haghiac M et al. Increased death of adipose cells, a path to release cell-free DNA into systemic circulation of obese women. *Obesity* 2012; 20: 2213-9.
- Helgeson J et al. Clinical outcome of subchromosomal events detected by whole-genome noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2015; 35: 999-1004.
- Huggon IC. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation *Heart* 2003; 89: 1071-3,
- International Society for Prenatal Diagnosis; Society for Maternal and Fetal Medicine; Perinatal Quality Foundation. Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the use of genome wide sequencing for fetal diagnosis. *Prenat Diagn* 2018; 38: 6-9.
- Kagan KO. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 259-64,
- Linee Guida nazionali italiane, Gravidanza fisiologica, 2010.
- Maiz N. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 512-7.
- Malone FD et al. First and Second Trimester Evaluation of Risk trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: S56.
- Martin K et al. Clinical Experience with a Single-Nucleotide Polymorphism-Based Noninvasive Prenatal Test for Five Clinically Significant Microdeletions. *Clin Genet* 2018; 93: 293-300.
- Matias A. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 380-4.
- Nicolaides KH et al. The 11–14 week scan. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology* 2000;14, 581-594.
- Nicolaides KH. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 221-6.
- Park SY. Screening for chromosomal abnormalities using combined test in the first trimester of pregnancy *Obstet Gynecol Sci* 2016; 59: 357-266.
- Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obst Gynecol* 2016; 127: e108-e122.
- Santorum M. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13 *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 714-720.
- Senat MV. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22; 345-349.
- Snijder RJ, Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 356-67.
- Snijder RJ, Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21 *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 167-70.
- Snijders RJ, Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation *Prenat Diagn* 1994; 14: 543-52.
- Snijders RJ, UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group Lancet* 1998; 352: 343-6.

- Sonek JD et al. Natal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 109-14.
- Spencer K. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000 20: 411-6 (a).
- Spencer K. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1265-70 (b).
- Spencer K. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 281-6.
- Tul N. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation *Prenat Diagn* 1999; 19: 1035-42.
- Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-88.
- Wang E et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn* 2013; 33: 662-666.
- Wright D. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 376-83.
- Xue S et al. Genetic examination for fetuses with increased fetal nuchal translucency by genomic echnology. *Cytogenet Genome Res* 2020 Feb 8. doi:10.1159/000506095.
- Zvanca M. Hepatic artery Doppler in trisomy 21 and euploid fetuses at 11-13 weeks *Prenat Diagn* 2011; 31: 22-7.

## **Documenti consigliati per l'approfondimento**

---

- Bardi F et al. If there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening. *Prenat Diagn* 2020; 40: 197-205.
- Kagan KO. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 18-22.
- Kagan KO et al. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51: 437-444.
- Langlois S et al. Comparison of first-tier cell-free DNA screening for common aneuploidies with conventional publically funded screening *Prenat Diagn* 2017; 37: 1238-1244.
- Lord J et al. Prenatal assessment of genomes and exomes consortium. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet* 2019; 393: 747-757.
- Migliorini S et al. First-trimester screening based on cell-free DNA vs combined screening: A randomized clinical trial on women's experienc *Prenat Diagn* 020 Oct; 40: 1482-1488.
- Petrovski S et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet* 2019; 393: 758-767.
- Sunaya B. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing *Prenat Diagn* 2018; 38: 10-19.
- Wang Y et al. Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing. *Clin Chem* 2014; 6: 251-259.
- Warsof S et al. Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures *Prenat Diagn* 2015; 35: 972-9.

## Terapie fetali e qualità della vita

---

L'obiettivo della medicina prenatale è non soltanto lo studio della gravidanza e del feto dal punto di vista diagnostico, ma è anche quello di modificare gli esiti dei difetti e la storia naturale delle patologie diagnosticate in utero. Quindi, una volta definito il quadro diagnostico prenatale, si presenterà, come vedremo successivamente (cfr Cap. 4), la necessità di comunicare ai genitori i risultati della diagnosi e di informarli sulle implicazioni della patologia accertata. Sul concetto della qualità della vita è necessario soffermarsi, ma prima conviene premettere qualche informazione sulle attuali possibilità terapeutiche per la specifica patologia fetale.

### TERAPIE FETALI

---

Tra i difetti trattabili in utero ricordiamo l'anemia fetale, l'ernia diaframmatica, le lesioni polmonari cistiche, le cardiopatie congenite, le uropatie ostruttive, i difetti di chiusura del tubo neurale, il teratoma sacrococcigeo e alcune condizioni legate allo sviluppo di briglie amniotiche.

La correzione della grave anemia fetale è possibile attraverso la trasfusione fetale. Le cause di anemia fetale grave sono molteplici e spaziano da infezioni materno-fetali, emorragie feto-placentari, la alloimmunizzazione conseguenza di una incompatibilità materno-fetale trasfusioni tra gemelli (vedi di seguito).

La trasfusione può essere eseguita mediante due tecniche che prevedono, rispettivamente, un accesso cordonale (IVT – *Intravascular transfusion*), più utilizzato, oppure un accesso peritoneale (IPT – *Intraperitoneal transfusion*). Lo scopo principale della terapia trasfusionale fetale è la prevenzione dell'idrope, dovuta all'accumulo di liquidi nel sottocute, nei polmoni, nell'addome o nel pericardio (con possibile sviluppo di scompenso cardiaco fetale). Un altro obiettivo della trasfusione intrauterina è la prevenzione della prematurità (il miglioramento del quadro clinico, derivante da una trasfusione, può permettere di ritardare la decisione di espletare il parto).

L'incidenza di complicanze (inferiore al 10% se eseguite in un centro qualificato)

limita l'attuale diffusione della procedura: sono stati riportati casi di *distress* fetale (con necessità di eseguire un taglio cesareo urgente), rottura precoce prematura della membrana (pPROM), dolore addominale intenso, perdite ematiche vaginali, aumento del rischio infettivo e danni fetali.

Anche le gravidanze gemellari monocoriali complicate possono giovare di una terapia intrauterina. Rappresentano circa il 20% delle gravidanze gemellari spontanee e possono andare incontro a complicanze quali la trasfusione fetto-fetale (TTTS *twin-to-twin transfusion syndrome*), la TAPS (*twin anemia polycitemia sequence*), l'iposviluppo selettivo di un feto (IUGR selettivo), la sequenza da perfusione arteriosa retrograda (TRAP *twin reverse arterial perfusion sequence*).

La diagnosi di gravidanza monocoriale e l'identificazione precoce di queste complicanze sono essenziali per offrire un percorso assistenziale specifico. In caso di complicanze va eseguita una consulenza adeguata e l'eventuale terapia in utero. La terapia delle complicanze si è dimostrata efficace nel ridurre gli esiti avversi fetto-neonatali.

La presenza di una sola placenta con anastomosi vascolari tra i due feti può dare origine a gravi complicanze e determinare differenze significative nel peso e nel volume del liquido di ciascun gemello. Queste complicazioni sono parte del quadro definito sindrome da trasfusione fetto-fetale (sigla inglese: TTTS), caratterizzato da polidramnios e poliuria nel gemello ricevente e oligoidramnios e oliguria nel gemello donatore. La prognosi di questa sindrome è infausta se non vengono adottati provvedimenti efficaci: il 90% dei casi non trattati può andare incontro a morte perinatale. La coagulazione laser selettiva per via fetoscopica delle anastomosi placentari è l'unica terapia patogenetica per la TTTS. Una sperimentazione clinica europea randomizzata ha dimostrato il vantaggio della tecnica laser rispetto ad altri trattamenti. Il vantaggio per i gemelli che ricevono la terapia è confermato a 6 mesi dopo la nascita, con un tasso di sopravvivenza significativamente più alto ( $P = 0,002$ ) e un tasso più basso di complicanze neurologiche a 6 mesi di età (31% vs 52%). La procedura dura in media 70 minuti e i tempi operatori più lunghi correlano con una maggior incidenza di effetti avversi. Come per tutte le procedure di chirurgia fetale, la curva di apprendimento è di grande importanza ed è necessario che i casi da trattare siano inviati a centri di riferimento riconosciuti e di grande esperienza nel trattamento della TTTS. Le complicanze legate alla procedura sono la persistenza o la ricorrenza delle anastomosi, l'emorragia fetale e la morte fetale.

Anche la sequenza gemellare anemia-policitemia può essere causata dalla persistenza di circoli anastomotici residui. La rottura prematura delle membrane si verifica in circa il 27% dei casi dopo la procedura. È stata descritta come conseguenza della terapia laser la formazione di bande amniotiche che possono causare ischemia degli arti nell'1-2% dei casi.

La chirurgia fetale è tuttora gravata da tassi significativi di complicanze ostetriche, fino alla grave prematurità ed alla mortalità. Per questa ragione l'indicazione a questo

tipo di intervento terapeutico deve essere estremamente selezionata e valutata nel contesto del rischio indotto dall'intervento rispetto a quello correlato con la patologia. Questo genera un dibattito etico sull'utilizzo delle procedure proposte. Di fatto il feto, in quanto paziente, assume una posizione centrale all'interno del dibattito e conquista dunque una relativa indipendenza rispetto alla madre; si apre, perciò, la delicata questione etica e giuridica della responsabilità e della volontà della madre rispetto ai possibili interventi terapeutici a beneficio del nascituro.

Va precisato che alcune patologie fetali comportano un aumento della mortalità neonatale, come peraltro le procedure chirurgiche utilizzate in utero. Dato che queste procedure vengono effettuate sempre più precocemente, va considerato il rischio aggiuntivo legato alla minore efficacia della rianimazione neonatale, a causa dell'estrema prematurità. In questo contesto per una adeguata valutazione etica si rende necessario esaminare i rischi e i benefici dei possibili interventi terapeutici, sia per la madre sia per il feto. È quindi auspicabile lo sviluppo di centri ad alta specializzazione dotati di competenze multidisciplinari, al fine di perfezionare le diverse tecniche sperimentali tuttora gravate da significative morbilità e mortalità. Di seguito sono elencate alcune delle condizioni sulle quali è stato elaborato un approccio chirurgico.

1. *Ernia diaframmatica congenita*. L'ernia diaframmatica congenita (CDH) è una condizione che deriva dalla formazione incompleta del diaframma durante l'embriogenesi. Il difetto diaframmatico comporta l'erniazione dei visceri addominali nel torace e la conseguente ipoplasia polmonare. Ne consegue un quadro di ipertensione polmonare che può esitare nell'insufficienza cardiorespiratoria nel periodo neonatale. Esiste un ampio spettro di gravità della malattia e, mentre i progressi nella cura neonatale e l'introduzione dell'ossigenazione extracorporea a membrane (ECMO) hanno migliorato gli esiti in molti casi, i difetti più gravi sono ancora associati ad alta morbilità e mortalità. Le tecniche di diagnosi prenatale permettono al clinico di selezionare i pazienti ad alto rischio per l'intervento fetale. Diverse tecniche sono state sviluppate negli ultimi trent'anni ai fini di trattare in utero l'ernia diaframmatica. La tecnica dell'occlusione tracheale endoluminale fetoscopica (FETO) rappresenta di gran lunga l'opzione che ha mostrato gli esiti migliori, essendo caratterizzata da minore morbilità materna e tempi chirurgici brevi.
2. *Patologie polmonari* (CCAM e BPS). La malattia adenomatoide cistica congenita (CCAM) è una rara condizione caratterizzata da un alterato sviluppo dell'ultima porzione dei bronchi (bronchioli terminali) che si accresce abnormemente fino a costituire formazioni cistiche. Il sequestro polmonare (BPS) è invece caratterizzato dalla presenza di isole di tessuto polmonare rifornite dal circolo sistemico e non da quello polmonare. Le due condizioni non sono esclusive o incompatibili. Esisterebbe un certo grado di sovrapposizione tra le due patologie (per questo sono state suggerite nomenclature alternative). La loro prognosi è generalmente buona, con

un tasso di regressione spontanea notevole (15-65% nel caso della malattia adenomatoide cistica e 68% in caso di sequestro polmonare). Il trattamento chirurgico (embolizzazione, ablazione con radiofrequenze, laser interstiziale, chirurgia *open*) è in genere riservato ai neonati pretermine (< 32 settimane) che hanno già sviluppato idrope fetale. Resta di fondamentale importanza l'induzione della maturazione polmonare fetale con steroidi, che rappresenta il trattamento di prima linea per le lesioni polmonari fetali.

3. *Cardiopatie congenite*. La stenosi aortica e l'atresia della polmonare rappresentano le cardiopatie congenite sulle quali sono state sviluppate specifiche tecniche di trattamento in utero. La valvuloplastica aortica fetale è resa possibile da un approccio percutaneo o mediante fetoscopia. Obiettivo primario di questa chirurgia è il miglioramento degli esiti postnatali e la prevenzione del rimodellamento ventricolare. La dilatazione della valvola polmonare in utero è invece finalizzata alla correzione dell'atresia anche nei feti che hanno già sviluppato idrope. Attraverso un accesso percutaneo o laparotomico, si accede sotto guida ecografica alla valvola e la si dilata utilizzando un palloncino. Un'altra patologia potenzialmente trattabile in utero è l'ipoplasia del cuore sinistro. Sono state riportate tecniche di applicazione di *pace-maker* per via percutanea nei casi di bradicardia fetale non responsiva alla terapia medica.
4. *Difetti del tubo neurale*. La spina bifida è una malformazione congenita del sistema nervoso centrale causata da un'incompleta chiusura del tubo neurale nei primi 28 giorni di gestazione. L'incidenza mondiale della spina bifida è di circa 4,63 ogni 10.000 nascite. Nel Regno Unito, si stima che ne siano colpiti 700-900 feti all'anno. La spina bifida occulta comprende un gruppo di malformazioni spinali con cute sovrastante integra che non si associano all'idrocefalo; le conseguenze neurologiche di queste forme sono generalmente più lievi. Gli effetti neurologici della spina bifida peggiorano durante la gestazione. Queste osservazioni hanno permesso di sviluppare l'ipotesi del "doppio colpo", secondo la quale il deficit neurologico deriverebbe da due fattori: il fallimento della formazione del tubo neurale e le lesioni traumatiche e chimiche causate dal passaggio di liquido amniotico. Il corollario di questa teoria è, quindi, che la riparazione precoce in utero dovrebbe migliorare la prognosi del feto affetto. La riparazione in utero del difetto si associa ad esiti neurologici più favorevoli, anche se aumenta il rischio di parto pretermine e di rottura prematura delle membrane.
5. *Ostruzione del tratto urinario inferiore (LUTO)*. La realizzazione di uno *shunt* vescico-amniotico rappresenta l'intervento principale eseguito nel caso di ostruzione del tratto urinario inferiore. Altri interventi fetali descritti sono l'ablazione delle valvole che ostruiscono le vie urinarie mediante fetoscopia, vescicostomia e ureterostomia fetale. Il principale obiettivo di queste procedure non è quello di preservare la fun-

zione renale, ma piuttosto di ottenere un volume sufficiente di liquido amniotico per prevenire l'ipoplasia polmonare e aumentare le possibilità di adattamento del feto alla vita postnatale. Le principali indicazioni alla chirurgia prenatale sono: la corretta identificazione ultrasonografica dell'ostruzione (idro-nefrosi, megavesicica o alterazioni renali), la gravidanza singola, l'esclusione di malformazioni concomitanti, l'oligoidramnios o l'anidramnios e il cariotipo normale. Nei feti di sesso femminile non viene di solito proposto lo *shunt*, dato che nei maschi la causa più comune di ostruzione urinaria sono le valvole uretrali posteriori, mentre nelle femmine sono prevalenti le forme più gravi di ostruzione urinaria (ostruzione o atresia uretrale). Le valvole uretrali possono essere corrette con la resezione della valvola, mentre l'atresia uretrale richiede un intervento chirurgico più complesso. È possibile ottenere un campione di urina fetale attraverso una vescicocentesi per studiare la funzionalità renale del feto e la gravità del quadro. La realizzazione di uno *shunt* vescico-amniotico è una procedura invasiva con complicanze specifiche come la retrazione o l'occlusione dello *shunt* (fino al 34% dei casi) e lo sviluppo di un'ascite fetale. Altre possibili complicanze sono: le ernie della parete addominale, le lesioni vescicali, la rottura precoce prematura delle membrane (pPROM), il parto pretermine e la morte endouterina (MEF). Il tasso complessivo di complicanze post-procedura è circa 40%. D'altro canto, la prognosi dei feti con LUTO può essere di per sé scadente e la scelta del trattamento dovrebbe essere presa valutando attentamente i costi e i benefici. Una buona funzionalità renale prima dell'intervento è considerata un fattore prognostico favorevole, sebbene permanga il rischio che il neonato sviluppi successivamente un'insufficienza renale.

6. *Teratoma sacrococcigeo*. La prognosi dei feti con teratoma sacrococcigeo è generalmente buona. Esistono però alcune serie complicanze che il feto può sviluppare in utero, quali l'insufficienza cardiaca, l'emorragia, il MEF. Per i feti con teratoma sacrococcigeo non trattati che sviluppano un'idrope, la mortalità in utero si avvicina al 100%. Sono, inoltre, descritte gravi complicanze materne, come la "mirror syndrome", una grave forma di preeclampsia. Se la madre è in buone condizioni, è possibile proporre un trattamento fetale. Sono disponibili diverse procedure chirurgiche: chirurgia fetale *open*, ablazione con radiofrequenze, ablazione laser, sclerotizzazione con alcol. Il tasso di sopravvivenza riportato dopo procedure fetali *open* va dal 33% al 75%. Nella maggior parte dei casi meno gravi è possibile rinviare il trattamento dopo la nascita.

La chirurgia fetale è una attività ultra-specialistica in rapida evoluzione. Le condizioni ad oggi trattabili con un intervento chirurgico prenatale sono poche. Alcuni degli interventi descritti sono al momento caratterizzati da un tasso elevato di complicanze materno-fetali (parto pretermine, pPROM, MEF, distacco di placenta, lesioni uterine, aumento del tasso di rottura dell'utero nelle gravidanze successive). La complessità della

questione contribuisce a rendere difficoltosa la realizzazione di *trial* finalizzati alla sperimentazione delle diverse tecniche. I temi bioetici (consenso all'intervento chirurgico fetale, ruolo della ricerca, costituzioni di *équipe* iperspecializzate, controllo della qualità, consulenza etica) sono tuttora discussi (si vedano le dichiarazioni in merito dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists*).

Lo studio e l'applicazione delle tecniche dovrebbero essere attuati presso centri specializzati, dotati di terapia intensiva neonatale e monitorati dalle autorità competenti, al fine standardizzare le tecniche chirurgiche, definire criteri di operabilità, formare chirurghi esperti, offrire un'adeguata consulenza alla donna/coppia e sviluppare nuovi protocolli di ricerca.

## **QUALITÀ DELLA VITA**

---

Il tradizionale dovere del medico è agire a tutela della vita e della salute della madre e del feto. È in questa prospettiva che occorre valutare l'obiettivo clinico di prolungare la vita del feto, anche in situazioni in cui la QdV risulti compromessa, comportando conseguenze rilevanti sugli standard di vita della famiglia. Ci si può quindi trovare nel quadro di una concorrenza di valori da parte delle diverse persone coinvolte, per cui è necessaria una chiarificazione.

Sebbene la nozione di QdV non sia in conflitto con il rispetto e l'invulnerabilità della vita umana, rappresentando un loro complemento dal punto di vista dello stato di salute e del benessere, di fatto essa può divenire un criterio di selezione delle persone a cui proporre la terapia. Il presupposto sotteso a tale prospettiva è che un grado maggiore o minore di QdV possa modificare il valore stesso della vita umana. Il salto "antropologico" non è di poco conto: esprime un diverso modo di interpretare la vita della persona, considerandola non un bene di valore intrinseco – sebbene limitato – ma un bene utile, il cui significato sarebbe subordinato e funzionale alla sua "qualità". È necessario, pertanto, riportare il concetto di qualità della vita umana nell'alveo del principio di beneficiabilità della medicina e del senso complessivo del vivere personale, ponendolo come obiettivo da perseguire, attraverso la cura e la solidarietà degli operatori sanitari e dell'intera società. Risulta pertanto necessaria una maggiore informazione e un'adeguata proposta educativa affinché il valore della vita umana sia correttamente interpretato.

## **Interpretazioni della qualità di vita**

---

Con riferimento alla dignità inerente a ogni essere umano, non si possono stabilire graduatorie di valore tra le diverse vite umane. La dignità indica appunto quella caratteristica costitutiva che contraddistingue l'essere umano in modo tale da renderlo "senza prezzo": essa non è misurabile sulla base di altri parametri, né modulabile sulla base di una gradualità quantitativa. La dignità della vita personale non dipende dalla QdV e



dunque le decisioni assistenziali non possono trovare in quest'ultima il criterio unico e definitivo.

Nelle nostre società pluraliste, del resto, l'espressione QdV viene impiegata anche con altre interpretazioni, per cui ci troviamo esposti a un rischio di confusione nella comunicazione e nelle discussioni cliniche ed etiche. Una prima interpretazione si riferisce alla valutazione soggettiva, espressa o sperimentata dalla persona nella sua situazione fisica, mentale e sociale. Questa valutazione della propria QdV è una componente essenziale delle preferenze della persona ed è alla base della libera decisione da parte di un individuo di cercare l'assistenza medica per ottenere il sollievo dal dolore e il miglioramento delle sue funzioni. In effetti, migliorare la qualità della vita attraverso il raggiungimento di singoli obiettivi diagnostici, terapeutici, di accompagnamento e di conforto, guidati dal giusto desiderio della persona malata, rappresenta lo scopo più importante della medicina. È evidente che, nel caso del feto/neonato, questa interpretazione non è personalmente esprimibile.

La seconda prospettiva, invece, interpreta la QdV come la valutazione di un osservatore che guarda le esperienze di vita di un'altra persona, che non è in grado di esprimere le proprie preferenze in relazione alle scelte terapeutiche. Questo è, appunto, il caso del feto/neonato, in quanto persona incapace di esprimere un consenso. È proprio tale accezione della QdV che causa molti problemi nell'ambito della diagnosi prenatale, in particolare per patologie con prognosi gravi.

In tali circostanze la prospettiva che il medico presenta ai genitori tende a riferirsi più o meno implicitamente ad alcuni standard di QdV, sulla base di quanto viene ritenuto accettabile o non accettabile nel contesto sociale e assistenziale in cui ci si trova.

Per un feto/neonato con spina bifida e mielomeningocele, ad esempio, la QdV potrebbe essere ritenuta molto compromessa e segnata da gravi disfunzioni, al punto da risultare inaccettabile e da fare considerare preferibile la morte alla continuazione della vita, secondo quanto affermato nell'assai controverso protocollo di Groeningen (Verhagen E, 2005). D'altra parte, i neurochirurghi con esperienza in questo campo potrebbero presentare ai genitori la prospettiva di un intervento chirurgico che consenta una QdV accettabile per il neonato e per il nucleo familiare. Occorre quindi operare una valutazione complessiva dei rischi e dei benefici dei trattamenti disponibili nelle circostanze concrete in relazione a tutti i soggetti coinvolti. In questa valutazione il criterio della QdV non può essere considerato in modo esclusivo, ma va integrato nell'insieme dei parametri da esaminare.

Va infatti anche considerato l'impatto della sua condizione di malattia sulla vita di chi se ne prenderà cura: non solo i genitori, ma l'intero nucleo familiare, a sua volta inserito in un più vasto contesto sociale. Perciò, se da una parte la QdV del bambino non va confusa con quella di terzi, per cui occorre evitare decisioni assistenziali che danneggino il bambino solo per ridurre gli oneri per la famiglia o la società, dall'altra questi oneri

non possono essere trascurati, ma riconosciuti e attentamente esaminati. Nei Paesi in cui la rete assistenziale è più solida ed efficace, si nota una tendenza ad accogliere i bambini disabili più agevolmente e serenamente rispetto ai Paesi in cui le politiche sanitarie penalizzano questi presidi e sono carenti i servizi di sostegno e di assistenza, anche se va considerata la rilevanza dei fattori culturali e sociali (Thiel MJ, 2019).

Inoltre, anche la visione implicita di «vita buona», propria di ogni cultura, ha una sua rilevanza. Quando si dice, ad esempio, che il neonato avrà un ritardo cognitivo e dunque una scadente QdV, si esprime una scala di valori tipica di una società che esalta l'intelligenza e la produttività. Più in generale, esercita una forte influenza sull'accoglienza delle persone disabili la difficoltà a riconoscere e ospitare quelle forme di alterità che vengono percepite come estranee e non corrispondenti all'ethos tacitamente condiviso, e che ne mettono in questione gli standard sociali prevalenti. Pertanto, il criterio guida della decisione clinica dovrebbe rimanere sempre quello del massimo interesse del/la figlio/a, anche qualora entrasse in conflitto con gli interessi dei familiari. Questi ostacoli, molto concreti peraltro, possono spesso essere superati se gli operatori riescono a curare adeguatamente la comunicazione e a pianificare il percorso di cura, sforzandosi di trovare una soluzione e favorendo l'integrazione dell'impatto emotivo immediato in un quadro più ampio e di più lungo termine. Vista la complessità dei fattori in gioco – che tocca le dimensioni personali (inclusa la salute), professionali, sociali e culturali – si tratta di favorire l'assunzione da parte di tutti i soggetti coinvolti della responsabilità che è propria di ciascuno.

## **Qualità di vita e prospettive dopo la diagnosi prenatale**

---

Date le difficoltà interpretative e la molteplicità delle dimensioni incluse nella nozione di QdV, che per di più nel caso del feto/neonato si proiettano in un futuro dai contorni non facilmente precisabili da parte dei medici, occorre ampliare l'orizzonte in cui cercare una risposta alla domanda che investe la famiglia. La comunicazione della diagnosi rappresenta, dunque, il momento cruciale in cui, oltre all'indicazione del tipo di patologia e delle sue caratteristiche sul piano scientifico, si deve indicare quali prospettive di vita potrà avere il feto/neonato. Nel caso della sindrome di Down, ad esempio, si devono fornire alla coppia tutti gli elementi necessari a comprenderne la specifica condizione clinica, senza escludere ponderati elementi di speranza. Occorre fare attenzione a fornire alle coppie, che hanno appena appreso la diagnosi, un quadro che includa anche soluzioni alternative all'ipotesi di interrompere la gravidanza.

In sede di consulenza prenatale, spesso viene utilizzato il termine di malattia "compatibile o incompatibile con la vita". Ad esempio, sia la sindrome di Edwards (3/10.000 nati vivi) che quella di Patau (2/10.000 nati vivi) sono condizioni che, sebbene più rare della sindrome di Down, hanno un impatto maggiormente negativo sulle abilità cognitive e motorie. È bene distinguere le diverse aneuploidie anche sulla base delle possi-

bilità che avrà il nascituro di vivere senza disabilità maggiori, distinguendo dunque le trisomie 13 e 18 dalla trisomia 21. Sono riportati casi di mosaicismismo per la trisomia 18 e la trisomia 13, ma si tratta di casi rari. Oggi tuttavia l'evoluzione di queste sindromi sta variando. Infatti una precoce diagnosi, non seguita da una interruzione volontaria di gravidanza, permette alla coppia di individuare il luogo più qualificato per la nascita e quindi ottenere il miglior trattamento possibile, pur escludendo qualsiasi irragionevole ostinazione. Ad esempio, le cause di morte dei neonati con trisomia 18 sono principalmente respiratorie, cardiache o infettive. Con il progredire dell'assistenza medica, soprattutto con le tecniche di ventilazione assistita, invasiva e non invasiva nelle Terapie Intensive Neonatali, alcune complicanze possono essere efficacemente trattate, aumentando la speranza di vita di questi neonati. Così pure il trattamento dello scompenso cardiaco dovuto alle cardiopatie congenite ha ridotto la mortalità da cause cardiache. La letteratura mette ora in evidenza che i bambini sottoposti a correzione chirurgica per cardiopatia congenita, in casi attentamente selezionati, hanno una durata della vita maggiore rispetto a quelli non trattati, a parità di patologia e condizioni cliniche, per cui il trattamento della cardiopatia non è più considerato inefficace. Quindi la probabilità che i bambini con trisomia 18 vadano incontro a morte precoce o a bassa QdV si sta modificando, grazie agli interventi precoci che possono aumentare la durata della vita e migliorarne la qualità. Quest'ultimo parametro è, tuttavia, molto variabile in base alla capacità delle famiglie di accettare interventi anche molto invasivi, che possono prolungare la vita e consentire la dimissione dall'ospedale dei piccoli pazienti.

La stessa cosa era successa per i bambini con sindrome di Down: dal momento in cui si è cominciato a sottoporli a interventi chirurgici correttivi, la durata della loro vita è aumentata e il peso relativo della sindrome genetica nella valutazione dei trattamenti da impiegare viene ora considerato diversamente, ritenendosi una procedura normale trattarli come tutti gli altri bambini.

Un contributo importante per modificare l'orientamento assistenziale verso i bambini affetti da patologie gravi è venuto dalle cure palliative e dagli *hospice* perinatali. Strutture che non sono ancora molto diffuse, spesso collocate all'interno delle strutture ospedaliere, costituite da un *team* multidisciplinare (medico-specialistico, infermieristico, psicologico, bioetico...) che hanno mostrato la capacità di realizzare la proposta di accogliere, sostenere e accompagnare le famiglie che si trovano di fronte a diagnosi prenatali di gravi patologie e malformazioni, spesso incompatibili con la vita, fornendo al contempo tutta l'assistenza di *comfort care*. Nel caso invece di un bambino affetto da una patologia prenatale si offrono come alternativa all'interruzione della gravidanza e ai traumi familiari correlati.

Per le famiglie che scelgono di portare a termine la gravidanza, è importante stabilire un piano personalizzato di assistenza per ogni bambino dopo la nascita. In alcuni casi, in attesa di una conferma diagnostica postnatale, si avvia la terapia intensiva; in altri, quan-

do la diagnosi di una patologia grave è certa e la prognosi infausta nel breve periodo, la decisione dovrebbe essere orientata a fornire un piano di assistenza limitato a garantire la terapia del dolore e il *comfort* del bambino.

## **Dalla qualità della vita alla qualità della cura**

---

Molte condizioni di limitazione della vita sono diagnosticate o sospettate prima della nascita come risultato dei progressi nella valutazione fetale. Di fronte alla diagnosi prenatale di una patologia a prognosi infausta o segnata da gravi malformazioni, fino all'incompatibilità con la vita extra uterina, sarebbe necessario cambiare prospettiva e porre l'accento piuttosto che sulla QdV, sulla qualità delle cure e dell'assistenza che possono essere erogate.

Le condizioni congenite che limitano la vita, possono essere definite secondo due categorie: quelle che limitano le attese di vita con una morte precoce prevedibile entro alcune ore o giorni, con o senza supporto intensivo e quelle con una sopravvivenza più lunga prevedibile. In questo secondo caso, la terapia intensiva può prolungare la vita per giorni o settimane, ma l'onere potrebbe essere giudicato superiore al beneficio complessivo che ci si può ragionevolmente attendere. Quindi la valutazione degli elementi in gioco è molto delicata e impegnativa. *L'hospice* perinatale è il luogo dove questa valutazione può essere fatta con professionalità.

Vale la pena ricordare che la QdV ha la funzione di contribuire a individuare condizioni di cura all'altezza della dignità della persona, così da riconoscere e perseguire il bene "globale" del feto/neonato.

Infine, tutte le decisioni basate sul concetto di vita "dignitosa", o di vita "di qualità", sono pericolose se fatte da osservatori esterni, anche se si tratta dei genitori: la sottile differenza tra la dignità intrinseca e la dignità percepita deve essere ben chiara ai medici così come ai genitori e, in generale, a tutti coloro che prendono decisioni per chi non può farlo personalmente.

Discutere delle scelte di QdV dei genitori nei confronti del feto/neonato non implica l'obbligo da parte dei medici di andare contro la deontologia professionale e le proprie convinzioni morali in ossequio ai desideri di altri. Del resto, va altrettanto preservata la libertà non solo del medico ma anche della donna/coppia di decidere in base alle loro convinzioni etiche, alla loro situazione sociale, al contesto in cui vivono e alle possibilità di assistenza che potranno fornire al bambino.

## **BIBLIOGRAFIA**

---

- ACOG practice bulletin, Management of isoimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* No. 75. 2006; 108: 457-464.
- Adzick NS et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; 364: 993-1004.

- Assad RS et al. New lead for in utero pacing for fetal congenital heart block. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 300-302.
- Baud D et al. Minimally invasive fetal therapy for hydropic lung masses: three different approaches and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 440-448.
- Biard JM et al. Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 503-508.
- Bruner JP et al. In utero repair of myelomeningocele: a comparison of endoscopy and hysterotomy. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15: 83-88.
- Chervenak FA et al. Why the Groningen Protocol should be rejected. *Hastings Center Report*, 2006; Sept-Oct: 30-34.
- Crombleholme TM et al. A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 396.e1-396.e9
- Curran PF et al. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg*, 2010; 45: 145-150.
- Deprest J et al. for the FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 121-126.
- Deprest J, et al. Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 22-32.
- Flake AW, et al. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1059-1066.
- Freedman AL et al. Fetal therapy for obstructive uropathy: diagnosis specific outcomes [corrected]. *J Urol* 1996; 156: 720-723.
- Golombeck K et al. Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 834-839.
- Harrison MR et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1637-1642.
- Harrison MR et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1916-1924.
- Joyeux L et al. Learning curves of open and endoscopic fetal spina bifida closure: systematic review and meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55: 730-739. doi: 10.1002/uog.20389.
- Marshall AC et al. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn* 2008; 28: 1023-1028.
- Mieghem TV, Ryan G. The PLUTO trial: a missed opportunity. *Lancet*. 2013; 382: 1471-1473.
- Morris LM et al. High-risk fetal congenital pulmonary airway malformations have a variable response to steroids. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 60-65.
- Morris RK et al. Systematic review of the effectiveness of antenatal intervention for the treatment of congenital lower urinary tract obstruction. *BJOG* 2010; 117: 382-390.
- Morris RK et al. For the Percutaneous vesicoamniotic shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) Collaborative Group. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet*. 2013; 382: 1496-1506.
- Murgano D et al. Outcome of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 310-317.

- Nitin G, Morris JK, Tucker D et al. Trisomy 13 and 18: prevalence and mortality. A multi registry population based analysis. *Am J Med Genet* 2019; 179 (12): 2382-92.
- Parravicini E, Lorenz JM. Neonatal outcomes of fetuses diagnosed with life-limiting conditions when individualized comfort measures are proposed. *Journal of Perinatology* 2014; 34, 483-487.
- Parravicini E. Neonatal palliative care. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29: 135-140.
- Quintero R et al. In utero cardiac fetal surgery: laser atrial septostomy in the treatment of hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1424-1428.
- Quintero RA et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999; 19: 550-555.
- Rhesus disease. National Health Services website. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/rhesus-disease/treatment/>. Updated November 6, 2018. Accessed February 12, 2019
- Robyr R et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 796-803.
- Ruano R et al. Percutaneous laser ablation under ultrasound guidance for fetal hyperechogenic microcystic lung lesions with hydrops: a single center cohort and a literature review. *Prenat Diagn.* 2012; 32: 1127-1132.
- Sala P et al. Fetal Surgery: An Overview. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2014; 69: 218-228.
- Salomon LJ et al. Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 444.e1-444.e7.
- Seifert J. Quality of life and bioethics, in Sgreccia E, Carrasco De Paula I (eds.), *Quality of life and the ethics of health*, Libreria Editrice Vaticana, Città del Vaticano 2006, Supp. 131-139.
- Senat MV et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 136-144.
- Simpson JM, Sharland GK. Natural history and outcome of aortic stenosis diagnosed prenatally. *Heart* 1997; 77: 205-210.
- Thiel MJ. The Evolution of Prenatal Testing Techniques: Ethical and Political Challenges. In: *Equal Beginnings, But Then?*, Pontifical Academy for Life 2019; 179-180.
- Verhagen E et al. The Groeningen Protocol: Euthanasia in Severely Ill Newborns. *N Engl J Med* 2005; 352: 959-962.
- Walkinshaw SA et al. In utero pacing for fetal congenital heart block. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9: 183-185.
- Witlox RS et al. Prenatal interventions for fetal lung lesions. *Prenat Diagn.* 2011; 31: 628-636.
- Yuan SM, Xu ZY. Fetal arrhythmias: prenatal evaluation and intrauterine therapeutics. *Ital J Pediatr* 2020; 46: 21.

## Informazione, qualità e modalità di comunicazione

---

La diagnosi prenatale e, in particolare, le metodiche di *imaging* fetale, con la loro rapida e straordinaria evoluzione tecnologica, hanno permesso di avere una visione sempre più ampia sulla vita prima della nascita. Tutto ciò ha avuto importanti ricadute dal punto di vista scientifico e clinico-assistenziale, nonché sulla presa di coscienza “emozionale” da parte dei genitori dello sviluppo del feto.

### INFORMAZIONE-COMUNICAZIONE COME PARTE INTEGRANTE DELL'ATTO MEDICO

---

Quando una coppia matura la decisione di avere un figlio, proietta in una sorta di spazio mentale, i propri desideri. Da un lato costruisce l'immagine del “bambino ideale” e dall'altro concretizza le aspettative della sua vita futura. In questo contesto risulta basilare una prima informazione sugli stili di vita da tenere, sui rischi e sulla gestione della gravidanza. A questo livello, là ove emergessero particolari criticità, può essere proposta una consulenza prenatale eventualmente multidisciplinare.

Nell'ambito dell'attività diagnostica che viene offerta a tutte le gestanti, l'ecografia rappresenta lo strumento chiave che apre anche il rapporto affettivo con il nascituro che, dal momento in cui l'embrione prima e il feto poi vengono visualizzati nella loro effettiva fisicità, si fa più concreto e reale.

La percezione dei movimenti fetali da parte della gestante nel secondo trimestre di gravidanza produce un ulteriore salto di qualità nell'evoluzione del rapporto madre-figlio, nella misura in cui consente l'oggettivazione dell'immagine del nascituro, della sua presenza fisica, della sua “personalità” e rappresenta, quindi, una tappa importante nel processo psicologico di transizione verso la genitorialità.

Nell'immaginario collettivo, il periodo della gravidanza è percepito come un'esperienza positiva, serena ed appagante; con la nascita, il bambino pensato e “conosciuto” per nove mesi – e spesso già da molto tempo prima dell'inizio della gravidanza – verrà sostituito dal bambino reale e questo, nella grande maggioranza dei casi, richiede una

rielaborazione dell'ideale fino ad allora coltivato. In pochi altri, invece, costituisce un vero e proprio crollo delle attese e può determinare vere e proprie patologie della donna e della coppia.

Prima di tutto ciò, la coppia si può trovare di fronte al delicato passaggio della diagnosi prenatale, che può tranquillizzare per il futuro, ma anche portare notizie inquietanti sulla salute e sullo sviluppo del nascituro.

Per la gran parte delle coppie l'ecografia rappresenta una tappa che viene affrontata senza ansia o preoccupazione. L'esame ultrasonografico è particolarmente atteso e apprezzato, soprattutto quando soddisfa le aspettative dei genitori. Gioca un ruolo non indifferente anche la possibile innocuità per il feto. D'altra parte, se è vero che per molti genitori l'ecografia rappresenta uno dei momenti più emozionanti e carichi di aspettative positive, è altrettanto vero che molti provano ansia e preoccupazione rispetto a quello che l'esame potrebbe rivelare. La diagnosi prenatale di un'anomalia congenita del feto, infatti, costituisce spesso un evento devastante per le famiglie; in seguito a tale evento, i componenti del nucleo familiare devono fare i conti con il crollo dell'ideale di figlio "perfetto", con l'infrangersi repentino di un progetto di vita, e spesso si trovano di fronte alla scelta dell'interruzione o della prosecuzione della gravidanza; non infrequentemente, però, la diagnosi e soprattutto la prognosi del difetto sono incerti, e questo rappresenta un'ulteriore complicazione nel processo di accettazione e di scelta.

Ancor più dell'ecografia che, come detto, è uno strumento universalmente utilizzato in gravidanza e favorevolmente accettato dalla vasta maggioranza dei futuri genitori, le metodiche di screening prenatale non invasivo (test combinato, cfDNA o NIPT) e la diagnosi genetica invasiva (villocentesi ed amniocentesi) generano nelle coppie grande preoccupazione e timore di un risultato patologico, anche perché sono spesso offerte, in particolare le tecniche invasive, come esami di seconda linea nel caso di un aumentato rischio o della diagnosi, accertata o sospettata, di un'anomalia del feto.

Quando lo screening del I trimestre, l'esame ecografico o l'analisi genetica danno luogo ad un esito inatteso, come per esempio il rilievo di un *soft-marker*, o il sospetto di una malformazione congenita, oppure la diagnosi di un'anomalia cromosomica, è necessario attuare precise strategie assistenziali volte ad accompagnare e sostenere i genitori nella gestione della situazione di ansia e stress che ne deriva e nell'effettuazione delle scelte che inevitabilmente si pongono di fronte a loro: un punto centrale di queste strategie è rappresentato dall'informazione.

## **INFORMAZIONE ALLA COPPIA**

---

La comunicazione di una diagnosi sfavorevole alla coppia, sia essa una malformazione congenita o un'anomalia genetica, rappresenta un momento particolarmente delicato nell'esperienza della gravidanza. Essa infatti produce una brusca e inaspettata interruzione nella realizzazione del "progetto" di vita pensato e immaginato dai genitori.



Particolarmente significativo e complesso è il momento della prima diagnosi e del conseguente colloquio, perché tutto ciò che viene detto e spiegato in quel momento, il modo in cui viene detto, l'atteggiamento o il tono di voce del medico, il contesto ambientale, hanno un peso determinante che può condizionare in modo decisivo tutto il successivo processo comunicativo e di conseguenza può orientare il futuro atteggiamento e le scelte dei genitori: è come se si realizzasse un *imprinting*, emozionale più che razionale. E tutto ciò è particolarmente vero per la diagnosi ecografica di malformazione congenita, un evento il più delle volte completamente inatteso ed impreveduto.

Nonostante i notevoli progressi tecnologici e del sapere medico-scientifico, che stanno determinando un affinamento delle capacità diagnostiche e la progressiva anticipazione dell'epoca della diagnosi prenatale, lo scenario ancora oggi più frequente, nel caso della diagnosi di anomalie congenite, è quello dell'ecografia di screening del II trimestre. Si tratta di un esame ecografico rivolto alla popolazione generale, che viene effettuato nel quinto mese di gravidanza (in Italia tra 19 e 21 settimane di gestazione) e che prevede, tra l'altro, lo studio dell'anatomia fetale finalizzato all'esclusione delle principali malformazioni congenite di alcuni organi ed apparati. Il modello organizzativo di assistenza alla gravidanza in molti sistemi sanitari dei paesi industrializzati, prevede che il test di screening (come l'ecografia "morfologica") rappresenti un "filtro" di primo livello finalizzato all'individuazione dei casi ad alto rischio di patologia o con patologia già presente, oltre che a rassicurare la coppia circa il benessere del feto e l'assenza di patologie. I casi ad alto rischio o patologici sono quindi riferiti a strutture di secondo livello, deputate alla conferma della diagnosi, alla consulenza prenatale e alla gestione clinico-assistenziale della gravidanza e della patologia in epoca post-natale.

La prima comunicazione della diagnosi alla coppia avviene inevitabilmente nel momento dello screening e malgrado il fatto che questo venga effettuato in condizioni teoricamente "ideali", cioè da parte di un medico ecografista di comprovata capacità ed esperienza, con un'attrezzatura i cui requisiti tecnici soddisfano pienamente le esigenze del caso, il processo della comunicazione si realizza quasi invariabilmente in un contesto inadatto ed insufficiente a rispondere in modo adeguato a tutte le esigenze generate da una diagnosi sfavorevole.

### **La consulenza prenatale post-diagnosi**

---

Come già accennato, l'impatto emotivo di una "cattiva notizia", la comprensione di tutte le informazioni relative alla condizione clinica e il grado di accettazione dei percorsi assistenziali proposti, sono fortemente condizionati dalle modalità di comunicazione. La consulenza prenatale è un intervento volto non soltanto e non principalmente, alla "comunicazione" della diagnosi di una condizione patologica del feto o della gestante, quanto piuttosto alla ricerca e al conseguimento di un livello di informazione empatica con il soggetto (in questo caso la donna o la coppia genitoriale), che sia il presupposto

della costruzione del rapporto di fiducia. Affinché questo modello sia efficace, è necessario che tutti gli aspetti della comunicazione siano tenuti nella giusta considerazione. Particolare attenzione dovrà essere posta alla terminologia utilizzata, che non è mai priva di effetti emotivi: termini come malformazione, disabilità, menomazione, possono generare nella donna/coppia idee e convinzioni relative alla prognosi del feto che il medico può soltanto in parte prevedere o risolvere. Il termine “disabilità” può essere indicato per riferirsi alla perdita di funzioni fisiologiche e/o psicologiche ed è necessario cercare di comprendere, insieme alla coppia, quale sarà l’impatto della disabilità sulla QdV del nascituro.

- Prima del colloquio:
  - *A chi è rivolto*: di solito alla donna, alla coppia e a eventuali persone di riferimento indicate tra i familiari o le persone di riferimento in seno al proprio ambiente.
  - *Quali figure professionali dovrebbero essere presenti*: la scelta va operata principalmente in funzione della patologia in questione, dell’epoca gestazionale, dell’obiettivo del colloquio e del contesto psicologico della coppia. In particolare, il numero dei professionisti contemporaneamente coinvolti non dovrebbe essere eccessivo: il ginecologo, lo specialista di riferimento per la patologia e il neonatologo sono da ritenersi figure centrali, così come lo psicologo; questi potrebbe svolgere il compito di presentare all’*équipe* multispecialistica la coppia, con la sua storia e il suo vissuto (raccolto possibilmente in un colloquio preliminare), e essere “facilitatore” della consulenza, interpretando le preoccupazioni e le ansie dei genitori e modulando la comunicazione, nei contenuti e nei modi. In alcuni casi particolari può risultare d’aiuto anche la presenza del genetista medico.
  - *L’ambiente*: è opportuno scegliere un luogo e un momento diversi da quelli dell’esame ecografico; la stanza deve essere riservata e tranquilla, esclusivamente dedicata all’attività della consulenza, con posti a sedere per tutte le persone presenti.
  - *Concordare i contenuti*: è importante concordare tra i vari professionisti i contenuti del colloquio, se occorresse, a seconda che si tratti del primo incontro o di un controllo successivo, anche sulla base delle informazioni fornite dallo psicologo in merito alla coppia. La pertinenza, l’accuratezza e la chiarezza, nonché la coerenza delle informazioni ricevute nei vari incontri, facilitano la comprensione da parte dei genitori e riducono il divario tra i contenuti trattati e quanto realmente recepito; a tal fine sarebbe opportuno limitare quanto più possibile la quantità degli argomenti affrontati in ogni incontro, per evitare di sovraccaricare la coppia con informazioni e concetti spesso complessi e difficili da trattenere e ricordare; è inoltre consigliato l’utilizzo di schemi o disegni, prestampati o realizzati direttamente dai professionisti, utili a migliorare la comprensione delle caratteristiche anatomiche della patologia e a chiarire i risultati delle analisi genetiche.
- Al momento del colloquio:

La percezione da parte della coppia di una reale accoglienza e della positiva dispo-

sizione dei professionisti all'ascolto dipende dalla creazione di un contesto e di un ambiente adeguato e appropriato.

- All'inizio del colloquio andare incontro alla famiglia e indicare chiaramente dove ciascuno dei presenti può accomodarsi all'interno della stanza. Ogni componente dell'*équipe* medica deve presentarsi, indicando chiaramente nome e ruolo.
- Rivolgersi ai genitori e ad eventuali altri componenti della famiglia utilizzando il loro nome.
- Chiedere ai genitori se hanno già scelto il nome del bimbo/bimba e se desiderano utilizzarlo durante il colloquio per fare riferimento a lui/lei.
- Predisporre in un atteggiamento di ascolto e di apertura nei confronti dei presenti:
  - invitare la coppia ad esprimere la propria visione della patologia del feto, anche attraverso una ricostruzione delle varie tappe del percorso effettuato fino a quel momento;
  - utilizzare sempre domande dirette e chiaramente comprensibili;
  - accettare i possibili momenti di silenzio legati a passaggi emotivamente "difficili";
  - utilizzare un tono di voce pacato e confidenziale;
  - mantenere il contatto visivo con tutti i presenti;
  - evitare le interruzioni;
  - non ostacolare le emozioni, accogliere i diversi punti di vista o i diversi orientamenti etici e religiosi;
  - tenere nella dovuta considerazione gli elementi non verbali della comunicazione (distogliere lo sguardo, sospirare, piangere, interrompersi, ecc.)
- Fornire alla coppia le informazioni necessarie per affrontare la fase che si trovano a vivere.
- Informare con onestà, garantendo ai genitori che verranno sempre fornite notizie chiare sulle condizioni della mamma e del feto; non esitare a comunicare le incertezze o la mancanza di conoscenze, partendo sempre dalle prospettive migliori (ad es. parlare di sopravvivenza piuttosto che di mortalità).
- Procedere secondo un "percorso" a tappe (ad es. descrizione della situazione, necessità di accertamenti diagnostici/monitoraggio, percorsi/possibilità terapeutiche o di cura), dando il tempo necessario ad assimilare il contenuto e verificandone la comprensione attraverso domande mirate; calibrare le informazioni in base alle necessità della coppia.
- Dopo il colloquio:
  - Al termine dell'incontro la coppia è spesso disorientata, essendo stata costretta a ridefinire e rielaborare il proprio immaginario; è preda di emozioni diverse, difficili da organizzare ed esprimere. È quindi importante riconoscere, valorizzare e dare un senso alle preoccupazioni e alle paure, agli stati di confusione, talvolta anche all'apparente indifferenza di uno o, più raramente, di entrambi i *partner*.

- Ripercorrere brevemente quanto esposto durante il colloquio, proponendo nuovamente alcuni quesiti irrisolti (quali sono le principali preoccupazioni di ognuno dei genitori, quali le notizie che ancora non sono state fornite oppure non sono state comprese con chiarezza, cosa può essere concretamente utile in quel particolare momento).
  - Rendersi disponibili ad affrontare nuovamente gli argomenti più complessi ed i temi più delicati.
  - Suggestire di annotare le domande che dovessero sorgere successivamente al colloquio e che potranno essere poste in un incontro futuro.
  - Consegnare una relazione scritta che contenga una sintesi comprensibile dei contenuti del colloquio (evidenziando le parti che si intende eventualmente rinforzare), le indicazioni relative alle tappe successive del percorso assistenziale e le generalità ed i contatti (telefonici e/o informatici) dei professionisti che hanno preso parte all'incontro.
  - Congedarsi programmando, quando necessario, il successivo incontro, la cui data andrebbe stabilita non soltanto sulla base delle esigenze cliniche oggettive, ma anche tenendo conto della condizione psicologica della coppia e della possibile difficoltà di contenere e gestire l'ansia e la preoccupazione nell'intervallo tra i vari controlli.
  - Per la donna/coppia è molto importante sapere chi si prenderà cura del loro bambino/a e conoscere l'ambiente dove il bambino/a verrà ricoverato ed assistito; se possibile, la mamma ed il papà dovrebbero poter visitare la Terapia Intensiva Neonatale o il reparto specialistico prima della nascita.
  - È importante che lo specialista psicologo che incontra i genitori nella fase prenatale sia lo stesso che opera all'interno dei reparti insieme all'*équipe* medico-infermieristica.
- L'oggetto della comunicazione:

Gli argomenti principali della comunicazione nel colloquio con la coppia dopo la diagnosi di una patologia fetale sono i seguenti:

    1. descrizione del tipo di anomalia evidenziata;
    2. possibilità di approfondimento della diagnosi (quando necessario);
    3. definizione della prognosi fetale e postnatale (esiti);
    4. possibilità di trattamento in utero (rischi materno-fetali);
    5. valutazione del rischio materno correlato alla patologia fetale;
    6. necessità di monitoraggio materno-fetale e *follow-up* post-natale;
    7. possibilità di trattamento post-natale (rischi neonatali ed esiti a distanza);
    8. scelta della sede, della modalità e del *timing* del parto;
    9. prospettiva di accompagnamento del feto con patologia incompatibile con la vita;

10. consulenza di etica clinica e documento condiviso di orientamento etico-assistenziale, laddove disponibile;
11. prospettiva dell'*hospice* perinatale.

### ***Descrizione dell'anomalia evidenziata***

---

Al fine di migliorare la comprensione della patologia evidenziata dalla diagnosi prenatale e dei diversi scenari pre- e post-natali che ne conseguono, è opportuno che vengano utilizzate, se necessario, alcune immagini salienti facilmente interpretabili, estratte da testi-atlante di riferimento, tavole anatomiche esemplificative o semplici disegni eseguiti dai medici che conducono il colloquio. Tali informazioni possono essere integrate con adeguate spiegazioni sui test genetici e il loro significato.

### ***Approfondimento della diagnosi***

---

Devono essere indicati tutti i possibili strumenti potenzialmente utili a precisare o a approfondire la diagnosi, chiarendo rischi e benefici.

### ***Definizione della prognosi fetale e neonatale (esiti)***

---

La possibilità che il proprio figlio possa perdere la vita ancora prima di nascere o subito dopo la nascita, ha un impatto psicologico forte ed immediato sui futuri genitori. Ma forse più che il timore della perdita, pesa l'angoscia per le possibili sofferenze e per le "disabilità" conseguenti all'anomalia congenita. Le possibilità offerte dalla scienza medica hanno progressivamente ridotto l'incidenza di perdite fetali e morti neonatali; al contrario, la morbilità neonatale e pediatrica non hanno subito una parallela riduzione. Compito dell'*équipe* medica è quindi quello di prospettare, nei limiti delle potenzialità offerte dalla scienza e dalla tecnologia, tutti gli scenari possibili dal punto di vista della sopravvivenza/mortalità, delle complicanze e degli esiti a distanza.

### ***Possibilità di trattamento in utero (rischi materno-fetali)***

---

Negli ultimi decenni si è sviluppato progressivamente, in seno alla medicina materno-fetale, il settore ultraspecialistico della terapia medica e chirurgica in utero. Il razionale di un trattamento del feto affetto da una malformazione congenita consiste nella possibilità di modificare precocemente la storia naturale dell'anomalia, nel tentativo di migliorarne l'esito; il potenziale beneficio di un tale approccio deve essere necessariamente bilanciato da una valutazione rigorosa dei rischi materno-fetali.

- Oggi è corretto affermare che la terapia chirurgica in utero è proponibile unicamente se:
- la diagnosi prenatale è affidabile e dettagliatamente documentata;
  - la fisiopatologia dell'anomalia congenita è nota;
  - vi è una ragionevole certezza sull'esito negativo della patologia in assenza di trattamento;

- la tecnica chirurgica considerata è stata ampiamente sperimentata e validata;
- il benessere materno non rischia di essere compromesso.

### ***Necessità di monitoraggio materno-fetale e follow-up post-natale***

---

Il concetto del percorso assistenziale e della continuità delle cure e la possibilità di percepire la presenza di una rete di supporto medico-infermieristica e socio-sanitaria ben strutturata ed organizzata sono importanti nel creare un rapporto di fiducia tra i genitori e l'*équipe* medico-infermieristica.

Fin dal momento della presa in carico è necessario prospettare un programma quanto più possibile preciso, anche per consentire alle coppie che provengono da province o regioni lontane dal centro di medicina fetale, di organizzare le proprie attività lavorative e la gestione delle esigenze familiari in funzione del calendario dei controlli pre- e post-natali.

### ***Possibilità di trattamento post-natale (rischi neonatali)***

---

Un ruolo fondamentale nella consulenza prenatale è svolto dallo specialista esperto del trattamento medico-chirurgico post-natale (neonatologo, otorinolaringoiatra, chirurgo generale, neurochirurgo, cardiocirurgo, chirurgo maxillo-facciale, chirurgo plastico, esperto di malattie metaboliche, ecc.); il suo compito è quello di prospettare le possibilità di trattamento illustrandone, con terminologia semplice e comprensibile, le caratteristiche, le finalità, la tempistica (anche l'eventuale necessità di interventi ripetuti) e soprattutto i rischi.

### ***Scelta della sede, della modalità e del timing del parto***

---

L'individuazione di una patologia congenita del feto richiede spesso la rimodulazione del programma assistenziale, soprattutto per quanto riguarda la sede, il *timing* e, talvolta, la modalità del parto.

In funzione del tipo di anomalia diagnosticata, può essere necessario indirizzare la gestante verso un centro di riferimento per il parto "a rischio" e l'assistenza neonatologica intensiva, oppure, se è possibile, programmare il parto nella sede inizialmente prescelta con il ginecologo di riferimento.

Nel primo caso, si devono stabilire tempestivamente i contatti tra la coppia ed il personale medico-infermieristico del punto nascita prescelto, al fine di creare rapidamente un rapporto di fiducia solido ed efficace per sostituire quello precedente, ristabilendo un equilibrio rassicurante; nel secondo caso, è opportuno impostare un'attiva collaborazione tra l'*équipe* ginecologica e neonatologica responsabile del parto e dell'assistenza neonatale e gli specialisti del centro di medicina fetale, anche al fine di valutare la necessità di trasferimento del neonato dal centro nascita all'ospedale specializzato nelle cure medico-chirurgiche postnatali.

## ***La prospettiva dell'accompagnamento del feto con patologia incompatibile con la vita***

---

Il criterio guida deve essere sempre quello relativo alla cura e all'accompagnamento in modo continuativo e integrato del feto. L'eventualità di un possibile conflitto con le decisioni dei genitori può essere aggirata curando adeguatamente l'informazione, fornendo un supporto per gestire l'impatto emotivo che questa informazione può creare e favorendo l'assunzione di specifiche responsabilità di tutti i soggetti coinvolti.

## ***La consulenza di etica clinica e il documento condiviso di orientamento etico-assistenziale***

---

La consulenza di etica clinica, laddove disponibile e adeguatamente organizzata, svolta da un singolo consulente, un gruppo o un comitato, si può affiancare alla consulenza pre- e postnatale. L'obiettivo è di facilitare le decisioni di rilevanza etica che emergono in una specifica situazione di diagnosi di grave patologia fetale. Tale consulenza può prendere la forma di un Documento Condiviso di Orientamento Etico Assistenziale, come espressione di una pianificazione degli interventi da attuare, condividendo gli obiettivi di cura e dei valori che tengono conto di tutti gli attori in gioco (genitori, ginecologi, ostetrici, neonatologi, infermieri, psicologi, ecc.). Tale Documento si configura come uno strumento per personalizzare le decisioni relative a uno specifico caso in cui l'interdisciplinarietà aiuta a indentificare il miglior bene per il feto e per la madre, facendo sì che gli elementi clinici e contestuali portino a ripensare anche gli aspetti teorici che dallo specifico caso vengono illuminati e arricchiti.

## ***La prospettiva dell'hospice perinatale***

---

L'*hospice* perinatale è la risposta assistenziale, scientifica ed etica alla diagnosi prenatale patologica, basata sulla medicina fetale e sulle cure palliative prenatali che mettono al centro il feto come paziente, anche nelle condizioni patologiche più gravi. Si concretizza in un approccio specialistico interdisciplinare che, di fronte alla diagnosi prenatale di patologie e malformazioni importanti, spesso incompatibili con la vita extrauterina o con condizioni *life-limiting*, intende realizzare, attraverso una modalità relazionale, una "medicina condivisa". L'obiettivo è fornire assistenza specialistica "integrata", fondata non solo su competenze medico-scientifiche o su tecnologie diagnostico-terapeutiche all'avanguardia, ma anche su un vissuto familiare e testimoniale, al fine di supportare la coppia nell'accogliere, curare e accompagnare il proprio bambino.

## ***Contestualizzazione cultura-società***

---

La consulenza alla coppia, collegata alla diagnosi prenatale, soprattutto in occasione della comunicazione di una patologia congenita del feto, può richiedere la presenza e l'intervento del neonatologo/pediatra che dovrà prendersi cura del neonato. Nei casi

più complessi, ad esempio le malattie rare o ultra-rare, è utile anche il contributo del pediatra specialista della patologia diagnosticata. Questi deve prospettare alla coppia il programma di presa in carico, che comprende, quando necessario, un ulteriore approfondimento diagnostico. Ove possibile indica il trattamento più appropriato ed efficace, che tiene conto dei continui progressi scientifici.

Tuttavia, se per una decisione consapevole della coppia è necessario fornire informazioni medico-scientifiche aggiornate, è altrettanto importante illustrare i vari aspetti del vissuto dei pazienti con le patologie individuate dalla diagnosi prenatale, anche in termini di qualità della vita futura, tenendo conto del contesto sanitario e sociale in cui il bambino/adulto vivrà.

a. Per quanto riguarda le informazioni medico-scientifiche sulla patologia fetale accertata, i progressi della ricerca in campo bio-medico hanno rese disponibili tecnologie diagnostiche di grande precisione e affidabilità. Basti pensare al sequenziamento di nuova generazione (NGS) per le indagini genetico-molecolari o all'elevata risoluzione delle apparecchiature per l'*imaging* prenatale nella visualizzazione dei difetti congeniti. Tuttavia, anche di fronte a una diagnosi prenatale accurata di questi difetti (malformazioni, malattie metaboliche ereditarie, patologie genetiche, ecc.) il genetista o il ginecologo o comunque il non-specialista può non essere aggiornato sullo stato dell'arte di quella specifica patologia. Diventa in questo caso molto utile o addirittura irrinunciabile fare ricorso al contributo dello specialista in quella particolare condizione. Le informazioni fornite alla coppia consentono di effettuare scelte consapevoli sulle decisioni riproduttive. Basti pensare alla prospettiva di trattamenti innovativi a cui il nascituro potrebbe essere candidato dopo la nascita, soprattutto se iniziati molto precocemente o se la patologia non fosse congenita, ma ad esordio dopo alcuni mesi/anni di vita. Alcuni approcci terapeutici innovativi stanno rivoluzionando la prognosi delle malattie altamente invalidanti o precocemente letali. Sono già disponibili terapie geniche in grado di sostituire il gene difettoso con una copia corretta del gene o, in un prossimo futuro, con la tecnica dell'*editing* genomico, in grado di correggere nel gene difettoso il sito con la sequenza nucleotidica non corretta, realizzando un esempio di vera terapia di precisione/personalizzata. Sono anche in continuo sviluppo terapie farmacologiche, che consentono di ottenere risultati molto significativi, ad esempio in diverse malattie metaboliche ereditarie e in alcune malattie neurologiche o neuromuscolari, come l'atrofia muscolare spinale. Queste informazioni devono fornire un quadro obiettivo dei nuovi trattamenti che il neonato ha a disposizione. Purtroppo le nuove cure hanno costi molto elevati, e pertanto pongono i temi dell'equità distributiva e della sostenibilità economica da parte dei sistemi sanitari nazionali.

La qualità della vita è l'altra faccia della medaglia nella comunicazione della diagnosi. Necessita di una valutazione condivisa con la coppia del contesto familiare e sociale



in cui il neonato, con gradi variabili di disabilità, dovrà vivere e quindi sulla sua presumibile qualità di vita. Oltre alla descrizione obiettiva della patologia diagnosticata, con i relativi interventi terapeutici, compete a chi fornisce la consulenza alla coppia anche l'onere di aiutarla a comprendere l'organizzazione delle reti assistenziali disponibili nella comunità, per accogliere, curare e riabilitare un bambino con problemi e per garantirgli l'inclusione nel sistema educativo. Per esempio, l'accoglienza dei bambini con sindrome di Down è socialmente favorita in Germania rispetto alla Francia, o addirittura alla Danimarca, che si propone di diventare "una società senza sindrome di Down". Questo quadro dovrebbe aiutare i genitori, già delusi nelle loro aspettative per la nascita di un figlio con problemi, ad avere una percezione più chiara della qualità di vita del nascituro e quindi attuare con maggiore consapevolezza le scelte più appropriate. A questo proposito è bene ricordare che le informazioni sulle malattie, che il pubblico ricava facilmente dai siti sul web, peraltro spesso inaffidabili, descrivono soprattutto il quadro clinico all'estremità più grave dello spettro fenotipico, suscitando nei consultandi preoccupazioni che li spingono a propendere per l'interruzione della gravidanza. Di grande utilità può perciò risultare il contatto/incontro della coppia con le Associazioni dei pazienti e delle famiglie per la specifica patologia.

Nella letteratura bioetica viene sempre più spesso sottolineato il pericolo come le interruzioni delle gravidanze dei feti affetti da patologie di varia gravità finiscano per creare una discriminazione e una stigmatizzazione dei disabili per cause congenite o acquisite. Su questi temi esistono iniziative in campo internazionale da parte delle Associazioni dei pazienti e dei loro familiari. Esempi illustrativi sono i documenti del Nuffield Council on Bioethics (2006) e articoli scientifici ed editoriali che illustrano le posizioni assunte dalle Associazioni. Ad esempio, in una recente revisione della sindrome di Down (Bull MJ, 2020) è stato scritto: "Le persone con sindrome di Down e le loro famiglie hanno generalmente un atteggiamento positivo ed esprimono il desiderio di un'elevata qualità della vita basata sui punti di forza e sulle capacità del bambino o dell'adulto colpito. Le linee guida pubblicate forniscono raccomandazioni e standard per consentire alle persone con sindrome di Down di raggiungere il loro pieno potenziale".

Per questo motivo, in accordo con la condanna espressa da Papa Francesco sulla "cultura dello scarto", è necessario che anche la comunità medico-scientifica rispetti le valutazioni delle persone con disabilità e delle loro famiglie sulla percezione reale della loro qualità di vita, impegnando le istituzioni a promuovere i diritti delle persone con disabilità di ricevere assistenza adeguata attraverso i servizi pubblici.

- b. Allo stesso tempo è indispensabile migliorare nell'opinione pubblica la sensibilità nei confronti delle persone cosiddette "diversamente abili". È un impegno che non tocca solo singoli ambiti della società, anche se quello sanitario ha senz'altro una par-

ticolare rilevanza, ma le mentalità e le culture nel loro complesso. Infatti, la cultura prevalente nei Paesi in cui la diagnosi prenatale è maggiormente praticata, pur diffondendosi progressivamente nel mondo intero, è segnata dai criteri di efficienza e standard delle prestazioni nella vita personale e lavorativa. Data la potenza della tecnica, tali criteri tendono a diventare riferimenti per la valutazione in ogni ambito, anche quando sono in gioco le vite delle persone. Su questa base, si giunge a valutare la sofferenza e la stessa disabilità solo in relazione ai vantaggi e all'utilità. Ne deriva un'opposizione sistematica nei confronti della disabilità, dato che viene raffigurata, con una buona dose di pregiudizio, come una condizione automaticamente collegata con la sofferenza, che si cerca invece di sopprimere (con qualunque mezzo), a vantaggio del maggior benessere aggregato raggiungibile. In questo consisterebbe la felicità. Ma subito si pone la domanda se, da una parte, questa equazione tra salute/efficienza e felicità sia sostenibile e, d'altra parte, se la felicità sia in totale opposizione alla sofferenza. Cioè se l'una debba veramente escludere completamente l'altra, come se tra le due ci fosse un rapporto di proporzionalità inversa. La domanda è assai impegnativa. Ma possiamo qui almeno richiamare la comune constatazione che non solo il patire appartiene in modo originario e costitutivo al vivere, ma che pure ci sono variazioni soggettive molto ampie nel modo in cui la limitazione e la disabilità vengono sperimentate. Sappiamo che una persona con disabilità non è necessariamente infelice, così come l'essere in buona salute fisica e senza handicap non significa un'automatica felicità.

E qui emerge un ulteriore elemento di grande importanza: una buona salute fisica non è definibile in astratto e non coincide con ideali di perfezione praticamente irrealizzabili e inesistenti. Fa parte della condizione umana trovarsi a fare i conti con aspetti di fragilità, con l'esposizione alla vulnerabilità, fino a vere e proprie menomazioni. Tali aspetti vanno riconosciuti come propri di ogni esistenza e non solo attribuibili a chi viene considerato fragile. Emerge quindi quanto sia problematico escludere chi non corrisponde ad alcuni parametri funzionali, sulla base di una definizione di normalità dettata da chi si trova in posizione di forza, così da poter «scartare» altri che a quei criteri non corrispondono. Evitando quindi ogni indebito compiacimento nei confronti del dolore («dolorismo») o inerte rassegnazione nel subirlo, si tratta tuttavia di riconoscerlo come un passaggio attraverso cui è possibile accedere a un senso più profondo della vita. Potrà così progressivamente maturare una nuova e più profonda comprensione dell'essere umano. La disabilità ci provoca a superare la fatica che sperimentiamo nel dare senso al nostro stesso limite e alla nostra fragilità, sollecitandoci ad assumere con maggiore consapevolezza le risorse che sono presenti nella reciproca solidarietà per una convivenza più autentica dell'intera famiglia umana, sullo sfondo di una comune esposizione. Da questo punto di vista l'esclusione e la scomparsa (ottenuta eugeneticamente) di chi si trova in uno stato di

vita più fragile conduce a una vera e propria perdita nella nostra comune umanità. È questo lo sfondo cui riferirsi per il discernimento nelle scelte da compiere nelle circostanze concrete, alla luce della storia e delle effettive caratteristiche delle persone direttamente coinvolte. È importante promuovere un “senso di comunità” inclusiva, capace di accogliere e aiutare ogni nuova vita in modo che le coppie e le famiglie siano sostenute dalla vicinanza di tutti verso chi è più debole e più svantaggiato in questo mondo.

### **Corsi di formazione: impostazione e nuclei principali**

---

La formazione e l’aggiornamento degli operatori sono elementi fondamentali affinché il percorso diagnostico-assistenziale offerto alla donna/coppia sia completo e corretto.

Tutti gli operatori coinvolti devono aver ricevuto un’adeguata formazione che va mirata al ruolo specifico che ogni operatore ha nella assistenza alla donna in gravidanza, al parto ed al neonato.

I corsi di formazione possono essere espletati con modalità diverse, in base alla situazione sociale ed economica delle varie realtà:

- corsi di formazione a distanza (FAD) che possono utilizzare strumenti quali penne USB, il web con possibilità di interazione fra docenti, partecipanti e discussioni di gruppo;
- corsi residenziali a piccoli o grandi gruppi. Si può ipotizzare una formazione a cascata, in cui coloro che hanno partecipato ai corsi diventano a loro volta formatori nelle proprie realtà con utilizzo di diapositive già discusse e condivise nel corso residenziale.

La stesura di documenti cartacei può costituire uno strumento comune ad entrambe le modalità, che consente un confronto e una successiva possibilità di interazione sia tra i formatori che tra i partecipanti.

I contenuti possono e devono essere adeguati all’obiettivo formativo:

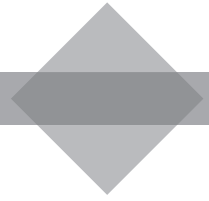
- una parte generale deve costituire il patrimonio culturale di tutti (test di screening e diagnostici, opzioni successive per la gravidanza e il parto);
- una parte più specifica dedicata agli operatori coinvolti in specifiche attività (ecografia, test di screening, diagnosi prenatale, gestione del parto, assistenza al neonato).

### **BIBLIOGRAFIA**

---

- Nuffield Council on Bioethics. Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues. November 2006. <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/CCD-web-version-22-June-07-updated.pdf>
- Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med* 2020; 382: 2344-52.





## Conclusione

---

Il riferimento fondamentale che ha guidato la riflessione del presente documento è il rispetto e l'accoglienza della vita umana fin dal suo inizio, nella consapevolezza della particolarissima relazione che si stabilisce tra madre e figlio/a durante la gravidanza, nel contesto più ampio della relazione genitoriale nel suo insieme. Le diagnosi prenatali che sono state considerate riguardano una fase dello sviluppo del feto in cui la sua qualità umana è per lo più universalmente riconosciuta, ad eccezione di alcune posizioni in realtà minoritarie.

Il tentativo portato avanti è stato quello di fornire un'informazione scientificamente aggiornata e completa, rivolgendosi non solo a chi opera nel settore, ma a chi ha interesse per questo importante argomento, pur non essendo specialista. Si tratta infatti di una tematica che ha profonde implicazioni culturali, poiché mette in campo la nostra comprensione della salute e della malattia, e dell'accoglienza di chi non corrisponde immediatamente agli standard convenzionalmente accettati. Emerge qui in tutta la sua forza la nostra difficoltà a intendere la vulnerabilità come universale e normale condizione della persona umana, che ci orienta a riconoscere la cura reciproca come fondamentale paradigma delle relazioni umane e della convivenza sociale.

In tale prospettiva si è affrontata la questione delle tecniche diagnostiche, che negli anni recenti hanno fatto grandi progressi e continuano a procedere a ritmo incalzante. Questa crescente conoscenza non elimina però un margine di incertezza, dovuto non solo alle caratteristiche proprie delle tecniche in quanto tali, ma anche al contesto in cui vengono impiegate. Infatti, i dati genetici e biologici non sono gli unici fattori determinanti del quadro clinico, che dipende anche dall'interazione con l'ambiente, dalle possibilità assistenziali, dalle risorse che il sistema sanitario e le reti sociali sono in grado di rendere disponibili. Inoltre, svolgono un ruolo rilevante le condizioni di sostegno e di accoglienza disposte dalle diverse realtà e sensibilità culturali.

Di tali premesse occorre avere chiara consapevolezza al fine di fornire una corretta informazione per quanto riguarda l'interpretazione dei dati, la diagnosi e la qualità

di vita conseguente. La prognosi e le modalità di realizzazione della vita non possono essere considerate a prescindere dalla concretezza delle situazioni in quanto numerose variabili, anche di contesto, sono coinvolte nella situazione clinica di ogni persona.

Ci sembra utile presentare in conclusione alcune sintetiche raccomandazioni, che esprimono operativamente quanto sviluppato e argomentato nel percorso compiuto:

1. **Evoluzione scientifica:** dato il continuo e rapido sviluppo sia delle biotecnologie disponibili sia delle potenzialità terapeutiche, è indispensabile un aggiornamento continuo degli addetti. È di massima importanza impiegare solo test validati, operando un attento vaglio critico delle pressioni commerciali esercitate nel campo della diagnosi prenatale, evitando di praticare interventi inutili o esagerati dal punto di vista medico.
2. **Informazione:** trasmettere alla coppia le informazioni adeguate è un compito di grande delicatezza e responsabilità. Esse devono essere aggiornate, onestamente corrispondenti allo stato delle conoscenze e alla situazione medica riscontrata, tese ad abilitare in modo non direttivo la coppia alla migliore scelta da compiere, senza indebite interferenze.
3. **Consulenza genetica:** è importante che, nel suo collegamento con la diagnosi prenatale, sia accompagnata da una relazione scritta e, quando necessario, multidisciplinare, secondo quanto praticabile nei diversi contesti sanitari. Va sempre presentata nella sua connessione con le effettive prospettive di cura.
4. **Le scelte della madre/coppia** su questi temi sono spesso molto impegnative e delicate, per cui occorrono adeguati accompagnamento e supporto. Di tale accompagnamento è parte integrante la comprensione e l'assunzione, per quanto possibile, della molteplicità di valori che sono in gioco in queste situazioni complesse.
5. **Le istituzioni sanitarie** hanno un ruolo indispensabile nel favorire non solo la pratica di queste indicazioni, ma anche la comprensione sul piano culturale e le implicazioni per l'intera comunità sul piano sociale.



## Commento Religione Buddista

---

Il documento inviato dall'Accademia Pontificia "Pro Vita" propone un confronto interreligioso su alcune tecniche diagnostiche prenatali, valutandone gli aspetti scientifici, la loro divulgazione, l'impatto sociale e, soprattutto, le ricadute etiche. L'Istituto Buddista Italiano Soka Gakkai si è avvicinato solo di recente, e con molta cautela, alle questioni bioetiche, cercando di evitare la semplificazione di problematiche estremamente complesse, che rischia di creare un impatto negativo nella vita delle singole persone e nel loro ambiente. Quindi, se da una parte è difficile offrire risposte sulla "completezza ed equilibrio dell'elaborato" per la mancanza di una specifica competenza scientifica nel merito, dall'altra è possibile delineare soltanto i principi generali sui quali si muove l'antica saggezza del Buddismo e, in particolare, l'insegnamento del Buddha Nichiren Daishonin. Il Buddismo, fin dalle sue origini, nasce come ricerca per trasformare le sofferenze di nascita, malattia, vecchiaia e morte: questioni che coinvolgono tutti gli esseri umani senza eccezione. Gli sviluppi delle tecniche mediche e le ricerche conseguenti, hanno permesso il conseguimento di notevoli successi nella guarigione delle malattie, ma hanno aperto allo stesso tempo nuovi confini e nuove riflessioni in rapporto alle innovazioni scientifiche. Da questo processo è derivata la nascita della disciplina bioetica e la necessità di cercare sempre nuove risposte al velocissimo sviluppo delle tecnoscienze riferite agli esseri viventi. Il Buddismo entra nell'odierno dibattito bioetico con il presupposto della suprema dignità (o sacralità) della vita che diventa – attraverso anche i principi di responsabilità, compassione e cura – una forma profonda di Saggezza pratica. Questo breve contributo alle tematiche presentate dall'Accademia "Pro Vita", si basa sul pensiero di Daisaku Ikeda, presidente della Soka Gakkai Internazionale, e Maestro per tutti i membri dell'organizzazione mondiale. Daisaku Ikeda, nel corso della sua vita, ha diffuso l'insegnamento del Buddha Nichiren Daishonin in 192 paesi e territori del mondo, realizzando la nascita e lo sviluppo di un movimento mondiale orientato a realizzare la pace mondiale e trasformare le sofferenze della vita. In generale, rispetto al tema dello sviluppo della tecnologia e della scienza umana, Ikeda

sottolinea costantemente la necessità del parallelo sviluppo di un umanesimo cosmico, o simbiotico, che sia in grado di indirizzare “verso il bene” ogni avanzamento scientifico. Il termine “simbiotico” definisce nello stesso tempo anche il ruolo di cura e protezione che la specie umana deve svolgere verso tutti gli esseri senzienti e non senzienti che popolano la nostra casa comune: la Madre Terra. Nel pensiero di Ikeda è urgente fondare una nuova etica compatibile con i cambiamenti che avvengono nella medicina e in grado di farle da guida. Un’etica nuova, che si ponga come quadro di riferimento in un momento storico sul quale incombono due grandi minacce: lo sviluppo delle tecnologie nucleari e la messa a punto di audaci biotecnologie (G. Bourgeault, D. Ikeda, R. Simard “L’essenza dell’uomo”). In Italia, nel campo della bioetica, si sono contrapposte una cultura religiosa (soprattutto di matrice cattolica) e una cultura laica: la prima si fonda sulla “sacralità della vita”, la seconda sulla “qualità della vita”. All’interno di questa dialettica il Buddismo, lontano da posizioni dogmatiche, sostiene la fondamentale importanza del dialogo cercando di esprimere una sintesi tra i due opposti di sacralità e qualità. Inoltre, il Buddismo della Soka Gakkai non fornisce al momento risposte “esatte” su ogni problema suscitato dalla bioetica, ma invita anche ogni singola persona ad assumersi la responsabilità delle decisioni basandosi sulla saggezza, sulla responsabilità e sulla relazione con tutte le forme di vita, indissolubilmente interrelate le une alle altre. Genericamente parlando, spesso la posizione buddista è definita passiva o relativista. Ma nulla è così lontano come questi due aggettivi dal Buddismo di Nichiren Daishonin: la sua fermezza non è dottrinarica o precettistica, quanto una fermezza di “orientamento” verso la Vita. Il secondo Presidente della Soka Gakkai Josei Toda, nella cella del carcere dove era stato rinchiuso dai nazionalisti giapponesi, si illuminò al fatto che il “il Buddha è la Vita!”. Partendo da questo punto fondamentale il Buddismo Soka prende posizione su ogni questione religiosa, politica, sociale, etica etc. Scrive Nichiren Daishonin: «La vita è il più prezioso di tutti i tesori» e ancora: «Nemmeno i tesori dell’intero sistema maggiore di mondi possono eguagliare il valore del proprio corpo e della propria vita» (L’offerta del riso, Raccolta degli Scritti di Nichiren Daishonin, Istituto Buddista Italiano Soka Gakkai, Firenze, 2008, vol.1, p. 997). Nel suo dialogo con lo storico Toynbee Ikeda afferma. «Come uomo di religione, io sono conscio dell’immenso e insostituibile valore della vita umana, e sono convinto che ogni azione umana debba basarsi sulla consapevolezza della dignità della vita. D’altro canto, il controllo delle nascite, vale a dire la diminuzione delle probabilità di procreare, non offende in alcun modo la dignità della vita. Al contrario, anzi, le misure contraccettive possono alleviare la fame cronica dei paesi in via di sviluppo, esse rappresentano un rispetto ancora maggiore per la vita. Il controllo delle nascite merita il nostro sostegno, in quanto contribuisce alla sopravvivenza del genere umano (...) Questo atteggiamento verso la procreazione illimitata deve cambiare poiché se le nascite dovessero proseguire al ritmo illimitato, la sovrappopolazione finirebbe col distruggere l’autentico rispetto della vita» (A. Toynbee, D. Ikeda,

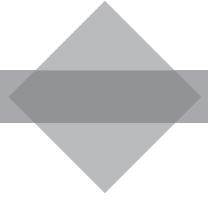


Dialoghi, L'uomo deve scegliere, Bompiani, Milano, 1988 p. 116/117). Leggendo attentamente i numerosissimi libri dialogici di Ikeda scritti con scienziati, filosofi e studiosi di pace di ogni religione, appare chiaro come lui inserisca sempre con fermezza una grande attenzione alla particolarità dei casi, tornando sempre all'orientamento fondamentale della suprema dignità della vita. Toynbee, ad esempio, era favorevole all'eutanasia e Ikeda così risponde: «Pur ammettendo che la scelta di liberare un'altra persona da sofferenze insopportabili aiutandola a morire, come pure quella di uccidersi, possa originare da un pensiero umanitario, temo che se quest'idea non venisse considerata con la massima cautela potrebbe degenerare in quella svalutazione della vita che ho tante volte condannato. (...) A mio avviso, si deve ricorrere ad ogni mezzo disponibile per tentare di mitigare le sofferenze. A questo fine vanno compiuti tutti gli sforzi possibili. Ma non bisogna consentire che l'essere umano interferisca con l'intrinseco diritto alla vita di mantenersi tale. Il piacere e il dolore non hanno valore intrinseco, mentre la vita ha un valore del quale non esistono equivalenti. Di conseguenza, nessun piacere e nessun dolore ha, in una scala di giudizio, lo stesso peso della dignità della vita» (Dialoghi, L'Uomo deve scegliere, p. 161). Nella visione del Buddismo la vita umana non ha prezzo, perché la natura del Buddha è intrinseca in ogni persona e la morte assistita può privare qualcuno della possibilità di manifestarla. Questo è il motivo per cui il Buddismo è contrario all'eutanasia. L'approccio buddista persegue la salute rafforzando "l'armonia dinamica" intrinseca nell'esistenza, e va instancabilmente in cerca di quella che viene chiamata "qualità della vita", una concezione fondamentale nella moderna bioetica. Ogni individuo ha un grande potenziale di autorealizzazione: quando se ne prende coscienza è necessario essere saggi per vederlo negli altri come in noi stessi. "Compassione" significa agire per superare le sofferenze della vita insieme con gli altri, nel rispetto della loro dignità umana. Per questo Ikeda auspica la nascita di una nuova etica in grado di guidare costantemente le nuove scoperte in campo medico-scientifico. Per quanto riguarda le tematiche specifiche del Documento "Pro Vita", siamo convinti che i principi generali fin qui delineati possano offrire una sufficiente base della visione religiosa del nostro Istituto. In generale le scritture buddiste sostengono che l'esistenza ha origine nel momento del concepimento: «La moderna fisiologia prenatale svela con chiarezza tutta una serie di condizioni all'interno del grembo materno impossibili da determinare nei tempi antichi. Per quanto riguarda il concepimento in vitro e l'inseminazione artificiale, dobbiamo riesaminare la nostra interpretazione della natura della vita sulla scorta delle scoperte scientifiche e mediche. Il Buddismo insegna che la nascita, come la morte, è un processo. (...) Gli ultimi progressi tecnologici si sono verificati a velocità vertiginosa. Non meraviglia che la tecnologia, che rende possibile la manipolazione della vita umana, susciti nuove e serie problematiche. La possibilità di effettuare controlli prenatali ha arricchito di nuovi aspetti la questione dell'aborto deliberatamente procurato. Esami come l'amniocentesi, i test ultrasonici e il prelievo dei villi coriali (CVS) ci permettono di

sorvegliare le primissime fasi dello sviluppo del feto, individuando un crescente numero di difetti congeniti ed ereditari (D. Ikeda, R. Simard, G. Bourgeault, L'essenza dell'uomo, Sperling & Kupfer, Milano, 2004, p. 188/189). Di norma, nel caso si scopra una malformazione congenita, la decisione se far vivere il feto sino al parto è lasciata in genere alla madre. Il fardello dell'"anormalità" di un figlio ricade sulle spalle della donna, mentre dovrebbe gravare sulla società nel suo complesso. «Le infrastrutture necessarie agli esami in gravidanza – scrive Ikeda – sono importanti, ma dobbiamo anche creare una società in grado di aiutare e consigliare chi si trova in una situazione insostenibile» (ibidem, pg. 193). A questo punto si aprono domande fondamentali della bioetica: cosa si intende per anomalia genetica? In cosa consistono la vulnerabilità o la predisposizione a questa o quella malattia? Cosa è l'"anormalità"? Cosa è un handicap? Quando possiamo giudicare questi disturbi abbastanza gravi da giustificare l'aborto? «Due questioni fra le tante – scrive il prof. Bourgeault – si impongono all'attenzione. La prima è come tracciare un confine tra normale e "anormale" (o patologico), il che equivale a definire la qualità della vita umana. La seconda dipende dalla prima e riguarda la cosiddetta "eugenetica morbida"» (ibidem, p. 194). Nel pensiero del Maestro Ikeda, per definire la qualità della vita non bisogna tracciare frontiere, bollando come "anormale" ogni cosa che si trovi al di là: «Occorre invece fare tutto il possibile per creare quel genere di società aperta nella quale i disabili non debbano considerare se stessi "handicappati" e possano esprimere appieno le loro potenzialità» (ibidem, p. 195). Tornando al tema cruciale dell'aborto, questo è intimamente connesso con l'atteggiamento tenuto nei confronti del feto dalla madre, da entrambi i genitori, dalla famiglia e dalla società in generale. «L'argomento esige una discussione seria e consapevole, scrive Ikeda. La compassione buddista si estende al rispetto per il feto, e preferisce evitare l'interruzione di gravidanza, privilegiando piuttosto i metodi contraccettivi. Naturalmente vi sono altre considerazioni rilevanti. Quando la nascita mette a repentaglio la vita della madre o quando la gravidanza è la conseguenza di uno stupro o di rapporti sessuali violenti, nel prendere una decisione, la volontà dei genitori, specie della madre, deve essere rispettata. Se in futuro la terapia genetica progredirà abbastanza e offrirà soluzioni a certi problemi, allora potrà essere considerata un'opzione, ma prima andrà studiata con attenzione e professionalità, per stabilirne le migliori modalità di impiego. Certo, si deve prendere ogni possibile precauzione per evitare che degeneri in una manipolazione della persona a fini non terapeutici» (ibidem, p. 199). Il Buddismo si fonda sulla tolleranza. Così come il precetto buddista contro l'uccisione si estende al feto, lo spirito di tolleranza riconosce la dignità di ogni esistenza. Adottandolo si potrebbero gettare le basi di una società che attribuisca pieno valore alla persona e permetta di vivere nel completo rispetto di sé. La società moderna, nel suo complesso, deve abbandonare la logica dell'esclusione a favore di quella della inclusione, che rende possibile una coesistenza armoniosa. In questa direzione, nel Buddismo assume un ruolo centrale il "dialogo" in quanto strumento che ri-

definisce lo spazio delle scelte possibili conciliando così la saggezza pratica e la conoscenza teorica. Anzi il rispetto per la vita impone in qualche modo il predominio della saggezza pratica sulla saggezza teorica. La superficiale visione che fa apparire il Buddismo come mancante di indicazioni precise, in realtà non prende in considerazione la saggezza pratica del Buddismo che rifiuta regolamentazioni aprioristiche e rigide del comportamento umano. In definitiva tutte le scoperte scientifiche non fanno altro che spingere gli esseri umani sulla complessa strada di approfondire il senso della nostra comune umanità. Concludiamo affermando che siamo d'accordo con il documento Pro Vita quando afferma la necessità di «promuovere un “senso di comunità” inclusiva, capace di accogliere e aiutare ogni nuova vita in modo che le coppie e le famiglie sia sostenute dalla vicinanza di tutti verso chi è più debole e più svantaggiato in questo mondo». Fare in modo che consapevolezza di essere una “comune umanità” e di abitare la nostra comune Madre Terra prevalga nel cuore di tutte le persone del pianeta è la sfida più grande che i buddisti della Soka Gakkai affrontano e affronteranno sempre nel futuro.





## Commento Religione Ebraica

---

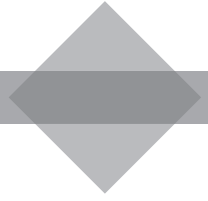
Il testo *La sfida della vita*, a un'attenta lettura, offre un'accurata disamina delle possibilità oggi offerte dalla diagnostica prenatale, con esposizione neutrale e accuratezza scientifica. Condividiamo la convinzione che la diagnosi prenatale promuova lo sviluppo, in caso di malformazioni, di tecniche chirurgiche di trattamento *in utero* e neonatali. Allo stesso tempo, condividiamo l'impegno verso una società più inclusiva che promuova i diritti delle persone con disabilità.

Rispettiamo l'impostazione bioetica del documento; tuttavia, per quanto riguarda la consulenza post-diagnostica, facciamo presente che la visione rabbinica ebraica presenta basi e modalità di ragionamento differenti, che pertanto possono condurre a orientamenti e scelte diversi.

RAV DOTT. RICCARDO SHMUEL DI SEGNI  
*Rabbino Capo della Comunità Ebraica di Roma*

DOTT.SSA BRUNA COEN  
*Specialista in Ginecologia e Ostetricia presso l'Ospedale Israelitico di Roma*





## Commento Religione Islamica

---

Il documento *La sfida della vita* è una puntuale analisi scientifica che poggia su un condivisibile impianto bioetico volto alla tutela della madre, alla massima considerazione dell’embrione umano e al loro “dialogo” interattivo di tipo molecolare e cellulare.

La diagnosi prenatale, ovvero i criteri di approccio alla valutazione diagnostica delle condizioni di salute dell’embrione e del feto durante lo svolgersi della gravidanza umana, contribuisce allo sviluppo della concezione del “feto come paziente” e apre allo sviluppo di ulteriori possibili terapie. Pur persistendo un notevole divario tra capacità diagnostica e terapeutica in ambito prenatale, le prospettive di trattamento di stati patologici del feto, congeniti o acquisiti, aprono ad una complessità di problemi connessi con la valutazione del rapporto tra rischio e beneficio nell’interesse dei soggetti coinvolti.

Condivisibile è lo scopo sotteso al documento che, pur considerando il feto come paziente, non prospetta l’eliminazione del diverso, quanto piuttosto quello di accogliere le persone con disabilità, in una società più inclusiva e attenta ai diritti di tutti.

DOTT. MASSIMO ABDELLAH COZZOLINO  
*Segretario Generale della Confederazione Islamica Italiana*







## Glossario

---

### **Aberrazioni cromosomiche**

Anomalia nel numero e nella struttura dei cromosomi che in genere deriva da errori che si verificano nel corso della divisione cellulare successiva alla mitosi o alla meiosi. Si riconoscono in delezioni, duplicazioni, traslocazioni, conversioni, formazione anulare.

### **Aborto**

Interruzione della gravidanza, spontanea o procurata, con espulsione o rimozione del feto (o dell'embrione) dall'utero.

### **Acondroplasia**

L'acondroplasia è una malattia ereditaria autosomica dominante a penetranza completa. È caratterizzata da rizomelia (arti superiori e inferiori crescono meno rispetto al resto del corpo), marcata lordosi lombare, brachidattilia, macrocefalia con fronte prominente e ipoplasia mediofaciale.

### **Alloimmunizzazione**

Anomalia del sistema immunitario materno che produce anticorpi contro antigeni eritrocitari estranei al suo organismo e può essere causa di malattia emolitica fetoneonatale.

### **Amniociti**

Cellule derivate dalla cute, da altri tessuti fetali e dalla membrana amniotica, che si ritrovano normalmente, per sfaldamento, nel liquido amniotico. In caso di esami diagnostici invasivi (amniocentesi) vengono utilizzati per lo studio dell'assetto cromosomico e genetico del feto.

### **Aneuploidie**

Anomalie di numero dei cromosomi: sono caratterizzate da un numero maggiore o inferiore di cromosomi rispetto al corredo euploide.

### **Autosomiche (malattie- dominante- recessiva)**

Riguarda i geni localizzati sugli autosomi (cromosomi non sessuali). Nelle malattie a trasmissione autosomica dominante, è presente una copia normale del gene mentre

l'altra copia omologa è mutata. Il termine "dominante" significa che l'alterazione di una sola delle due copie di geni è sufficiente per provocare la malattia. Il gene alterato "domina" su quello normale. Di conseguenza, il genitore che porta una copia mutata di uno dei geni è affetto dalla malattia e la trasmette in media alla metà dei concepiti, indipendentemente dal loro sesso. Le malattie autosomiche recessive colpiscono le persone che hanno ereditato due copie mutate di un gene (una copia viene ereditata dalla madre e l'altra dal padre). Il termine "recessivo" significa che la mutazione di una sola copia del gene non è sufficiente a provocare la malattia. Pertanto i genitori sono portatori sani e hanno 25% di probabilità (una su quattro) di avere un figlio affetto ad ogni concepimento, indipendentemente dal sesso del concepito.

### **Basso peso alla nascita**

Si considera basso un peso inferiore a 2500 gr, molto basso inferiore a 1500 gr, estremamente basso inferiore a 1000 gr.

### **Bias**

Tendenza a deviare dal valore medio in statistica, quindi un elemento distorsivo del campione. *Bias* di selezione descrive l'impossibilità a selezionare i campioni senza essere, in qualche modo, influenzati da pregiudizi e distorsioni che finiscono per alterare le statistiche.

### **Cardiotocografia**

Esame che si utilizza in gravidanza (dopo la 28° settimana) e che valuta la frequenza cardiaca fetale e l'attività contrattile dell'utero, oltre alle correlazioni fra le due variabili. È attualmente la metodica più utilizzata per avere, in tempo reale, informazioni sull'omeostasi fetale.

### **Chiasmi**

Punto di contatto, singolo o multiplo, tra i cromatidi di cromosomi omologhi durante l'appaiamento nella prima profase meiotica.

### **Coriali (mono-bi)**

Il termine "bicoriale" si riferisce alla presenza di due placente e di due sacchi amniotici distinti (tra le gravidanze gemellari le bicoriali-biamniotiche sono le più frequenti). Nella gravidanza monocoriale è invece presente una sola placenta con due sacchi amniotici (monocoriali-biamniotiche) o, più raramente, un solo sacco amniotico (monocoriali-monoamniotiche).

### **Cromatidi**

Le due subunità geneticamente identiche dei cromosomi durante il processo di divisione cellulare, sia mitotico che meiotico.

### **Dismorfismi (facciali)**

Il dismorfismo cranico-facciale è un'alterazione morfologica, di solito da errato sviluppo durante lo sviluppo dell'embrione.

**DNA**

Acido desossiribonucleico.

**Doppler flussimetria**

Esame ecografico che, utilizzando l'effetto Doppler, permette di valutare le resistenze periferiche presenti nei vasi arteriosi e venosi indagati. È stato introdotto in medicina prenatale alla fine degli anni '80 aprendo un capitolo completamente nuovo nella comprensione dei meccanismi di adattamento e sofferenza fetale.

**Durata fisiologica della gravidanza – età gestazionale**

La durata della gestazione è misurata (Organizzazione Mondiale della Sanità OMS-WHO) a partire dal primo giorno dell'ultima mestruazione normale. L'età gestazionale viene espressa in giorni completi o settimane complete. L'età gestazionale viene quindi misurata non sul momento di concepimento (età concezionale) e pertanto si presume sia successiva di circa due settimane. Per calcolare quindi la data presunta del parto si contano 280 giorni (40 settimane) dalla data del primo giorno dell'ultima mestruazione, con un margine in più o in meno di 15 giorni. In definitiva,  $37^{+0}$ - $42^{+0}$  settimane, 280 giorni, circa, 10 mesi lunari.

**ECMO**

L'ECMO, acronimo inglese di *Extra Corporeal Membrane Oxygenation* (Ossigenazione extracorporea a membrana), è una procedura di circolazione extracorporea cui si ricorre come supporto nei soggetti con insufficienza cardiaca o respiratoria. Grazie all'ECMO le funzioni di cuore e polmoni sono temporaneamente svolte da un macchinario esterno ed è possibile intervenire con un trattamento medico sul paziente.

**Endogamia**

Incrocio biologico in cui il concepimento avviene tra individui dello stesso gruppo di appartenenza.

**Epigenetica**

Branca della genetica che studia i cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo. Modificazioni chimiche che non coinvolgono cambiamenti nella sequenza dei nucleotidi, ma che hanno un impatto significativo sull'espressione del genoma. Tali modifiche regolano l'accesso dei fattori di trascrizione ai loro siti di legame sul DNA, definendo lo stato di attivazione funzionale dei geni.

**Esoma**

Parte del genoma formato da esoni, ovvero la porzione codificante del nostro DNA; rappresenta meno del 2% di tutto il genoma umano.

**Eterozigosi**

Alleli diversi nello stesso locus. Identifica anche chi porta un'aberrazione cromosomica in uno dei due cromosomi omologhi.

### **Falso positivo e falso negativo**

Rispettivamente, un soggetto sano che risulta positivo ad un test e un soggetto malato che risulta negativo ad un test.

### **Fenotipo**

L'insieme dei caratteri che l'individuo manifesta.

### **Fetoscopia**

Esame invasivo che tramite l'introduzione di una sonda ("ottica") nell'interno dell'utero permette di visualizzare il feto e di procedere a eventuali biopsie e terapie chirurgiche.

### **Gamete**

Cellula riproduttiva (germinale) che possiede un numero cromosomico aploide, destinata a unirsi con un gamete di sesso opposto nel processo della fecondazione per dare origine a un nuovo individuo.

### **Genoma**

Patrimonio genetico che caratterizza ogni organismo vivente.

### **Genotipo**

Costituzione genetica di un individuo.

### **Interferenti endocrini**

Sostanze chimiche che possono alterare l'equilibrio ormonale degli organismi viventi.

### **Meiosi (fasi)**

Processo di divisione cellulare attraverso cui si dimezza il patrimonio cromosomico e che conduce alla formazione delle cellule germinali (gameti).

### **Mendeliane (malattie)**

Malattie dovute alla mutazione di singoli geni (monogeniche).

### **Mortalità fetale**

Nati morti (da 24 settimane e 0 giorni oppure da 28 settimane e 0 giorni di età gestazionale) sul totale dei nati.

### **Mortalità neonatale precoce**

Morti nei primi 7 giorni di vita sul totale dei nati vivi.

### **Mortalità neonatale tardiva**

Morti fra 7 e 28 giorni di vita sul totale dei nati vivi.

### **Mortalità perinatale**

Morti fetali (da 24 settimane + 0 giorni oppure da 28 settimane + 0 giorni) + morti nei primi 7 giorni di vita sul totale dei nati (vivi e morti).

### **Mosaicismi fetali**

Coesistenza di popolazioni a corredo cromosomico o genetico diverso. Il mosaicismo fetale vero, il mosaicismo confinato alla placenta (CPM) e lo pseudomosaicismo identificato nelle colture di amniociti vengono classificati in base ai risultati di laboratorio. Il CPM, lo pseudomosaicismo e il mosaicismo vero possono originare da un errore mitotico postzigotico precoce in un embrione diploide normale o da un fenomeno di ricostituzione della disomia da un concepimento trisomico (*rescue*).

### **Mutazione postzigotica**

Mutazione successiva al concepimento che produce una condizione di mosaicismo.

### **Near miss**

Qualsiasi evento, correlato al lavoro, che avrebbe potuto causare un infortunio o danno alla salute (malattia) o morte ma che, solo per caso, non lo ha prodotto: un evento quindi che ha in sé la potenzialità di produrre un infortunio.

### **Omiche (scienze)**

Discipline che utilizzano tecnologie di analisi che consentono di produrre informazioni ovvero dati, in numero molto elevato e nello stesso intervallo di tempo, utili per la descrizione e l'interpretazione del sistema biologico studiato (ad es. genoma, trascrittoma, proteoma, metaboloma).

### **Parto pretermine**

La nascita prima di 37 settimane di gestazione. I neonati prematuri sono classificati come estremamente prematuri < 28 settimane, molto prematuri" tra 28 e 31 settimane, moderatamente prematuri tra 32 e 33 settimane, tardi prematuri tra 34 e < 36 settimane,

### **Peso in rapporto all'età gestazionale**

Normopeso (AGA: *Appropriate for Gestational Age*) è compreso tra il 10° ed il 90° centile per l'età gestazionale; basso peso (SGA: *Small for Gestational Age*) è inferiore al 10° centile; LGA (*Large for Gestational Age*) è il peso superiore al 90° centile. Le valutazioni dinamiche del peso non calcolano solo il valore assoluto, ma anche la variazione rispetto a quello atteso in base alla curva stimata ottenuta dall'ultima ecografia (IUGR: *IntraUterine Growth Restriction*).

### **Polidramnios**

Eccesso di liquido amniotico; si associa spesso a complicanze materne e fetali. La diagnosi viene effettuata con la misurazione ultrasonografica del liquido amniotico.

### **Polimorfismo**

Presenza, nella popolazione di una specie, di più alleli di uno stesso gene. Per convenzione, si considerano polimorfe le varianti genetiche che hanno una frequenza maggiore dell'1%.

**Probando**

Primo individuo esaminato di una famiglia in cui si riscontra un determinato carattere e attraverso il quale si scopre la famiglia portatrice di tale carattere.

**Radiazioni ionizzanti**

Radiazioni capaci di causare, direttamente o indirettamente, la ionizzazione degli atomi e delle molecole dei materiali attraversati.

**Screening genetico**

Metodologia finalizzata a identificare i soggetti la cui costituzione genetica causa una malattia nell'individuo oggetto dello screening e/o nei suoi discendenti.

**Sensibilità**

Capacità di un test di individuare i soggetti affetti da una malattia fra tutti quelli a cui è stato somministrato. Un test ha il 100% di sensibilità se risulta positivo (anormale) in tutti i soggetti malati.

**Specificità**

Capacità del test di individuare i soggetti non affetti dalla malattia fra tutti quelli a cui è stato somministrato. Un test ha il 100% di specificità se risulta negativo (normale) in tutti i soggetti sani

**Teratogenesi**

Processo che porta alla formazione di difetti strutturali nel feto (Scheda 2).

**Traslocazione (bilanciata)**

Ricollocazione di un segmento di cromosoma in una posizione diversa del genoma, senza apparente perdita o acquisizione di nuovo materiale.

**Trisomia**

Presenza di un cromosoma in più in una coppia di cromosomi omologhi.

**Trofoblasto (cito-sincizio)**

Massa cellulare esterna della blastocisti, che si forma nella prima parte dell'embriogenesi; dà origine alla placenta e ad altri annessi embrionali, ma non partecipa alla costituzione dell'embrione.

**Zigosi (mono-di) sensibilità**

Fusione dei pronuclei dei gameti femminile e maschile durante la fecondazione.



## Scheda 1

# Elementi di fisiopatologia delle potenzialità riproduttive femminili e dello sviluppo del feto e della placenta

---

Le cellule riproduttive femminili (ovociti), a differenza di quelle maschili (spermatozoi), vengono prodotte molto prima della nascita durante lo sviluppo degli organi genitali. Durante la vita, questa “riserva” si riduce progressivamente fino ad esaurirsi (menopausa) senza possibilità di rigenerarsi. Il patrimonio follicolare femminile scende quindi da 6-7 milioni a 20 settimane di gravidanza a 1-2 milioni al momento della nascita; alla pubertà ne rimangono circa 500.000, che scendono a 25.000 dopo i 35 anni. Solo 500 follicoli vanno incontro al fenomeno dell’ovulazione nel corso della vita feconda.

Dopo i 35 anni si assiste al declino delle possibilità riproduttive sia spontanee che mediante procreazione medicalmente assistita. Il declino della fertilità registrato in Italia si associa ad un costante aumento dell’età media al primo parto (i dati Istat indicano che negli anni 2008-2016 l’età media al parto è salita da 31,7 a 32,4 anni). Tale tendenza è stata registrata in tutti i Paesi Europei a partire dagli anni ottanta dove l’età media al parto era di circa 25 anni.

Accanto ad una riduzione delle quantità dei gameti si osserva una progressiva riduzione della loro qualità. Dopo i 35 anni aumentano significativamente i tassi di aneuploidia degli embrioni e degli aborti spontanei. La probabilità di ottenere embrioni in una fase avanzata di sviluppo con patrimonio cromosomico euploide diminuisce di anno in anno.

La fecondazione avviene entro 2-3 giorni dall’ovulazione, di solito tra il 12° e il 14° giorno del ciclo mestruale, ovvero 12-14 giorni dall’inizio dell’ultima mestruazione. Lo zigote che si forma contiene 46 cromosomi, 23 di derivazione paterna e 23 di derivazione materna. Nei primi giorni successivi alla fecondazione si verifica una moltiplicazione cellulare molto rapida, che dà origine dapprima ad una piccola massa di cellule non differenziate (morula), e quindi ad una struttura (blastocisti) nella quale si riconoscono le cellule del trofoblasto, dalle quali si sviluppa la placenta, e le cellule del polo embrionale. Questi processi si verificano mentre la morula, e poi la blastocisti, si spostano dalla tuba verso la cavità uterina, dove avviene l’annidamento nella decidua (l’endometrio che ri-

veste la parete uterina dopo l'annidamento) 7 giorni circa dopo il concepimento, ovvero 21 giorni dopo l'inizio dell'ultima mestruazione.

Nelle prime settimane di gestazione avviene una moltiplicazione cellulare molto rapida, con la differenziazione e la migrazione delle cellule che danno origine ai diversi organi e tessuti.

Nella prima metà della gravidanza (fino a 20 settimane) prevale la moltiplicazione cellulare rapida, mentre nella seconda metà (20-40 settimane) l'aumento del volume delle cellule e degli organi, con un parallelo aumento ponderale. L'ecografia ha permesso di definire le modalità con le quali il feto cresce fisiologicamente durante la vita intrauterina.

Contemporaneamente si sviluppa la placenta per proliferazione e differenziazione delle cellule del trofoblasto: si forma la rete vascolare sia placentare sia materna per permettere un adeguato scambio di gas (ossigeno ed anidride carbonica), delle sostanze nutritive, dei metaboliti, degli ormoni, ecc. Attraverso la placenta il feto riceve dalla madre tutte le sostanze indispensabili al suo sviluppo ed alla sua crescita, ed elimina i prodotti del suo catabolismo, ma può anche ricevere molecole o agenti nocivi (ad es. virus, gas nocivi, farmaci ecc.).

La placenta ha una vivace attività e produce molte molecole, ormoni, citochine, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. In condizioni fisiologiche le sostanze prodotte si riversano nel sangue materno ed inducono modificazioni nell'organismo materno (aumento della portata cardiaca, modificazioni della coagulazione del sangue, ecc.) indispensabili alla normale evoluzione della gravidanza. Se la placenta non si sviluppa adeguatamente, il feto non riceve la necessaria ossigenazione e l'apporto nutritivo, e la madre può sviluppare patologie legate alla produzione di molecole dannose da parte della placenta. Pertanto, la salute della madre e del feto sono strettamente correlate e, in questo contesto, la placenta svolge un ruolo cruciale.

Oltre alle sostanze prodotte dalle cellule placentari, nel sangue materno si riversano anche le cellule del trofoblasto, dalla cui lisi, per effetto di alcune citochine, si liberano frammenti di DNA, che possono essere utilizzati per lo screening prenatale di malattie genetiche (vedi Capitolo 2). Questo DNA viene definito *cell free fetal DNA* (cffDNA), anche se in realtà si tratta del DNA del trofoblasto e non del feto.

## **DOCUMENTI CONSIGLIATI PER L'APPROFONDIMENTO**

---

- Abell A et al, Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2000; 26(2): 131-6.
- Alvigi C et al, Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology, *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Sep 22; 7: 101.
- American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Female age-related fertility decline Committee Opinion No. 589, *Fertil Steril* 2014; 101: 633-4.
- American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100: 631-7.



- Ata B et al, Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reprod Biomed Online* 2012; 24(6): 614-20.
- Augood C et al, Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1532-9.
- Azhar E et al, Knowledge of ovarian reserve and reproductive choices. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Mar; 32(3): 409-15.
- Balasz J, Gratacós E, Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 29(4): 263-73.
- Broekmans FJ et al, Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause.* 2004; 11: 607-14.
- Esteves SC et al, Estimation of age-dependent decrease in blastocyst euploidy by next generation sequencing: development of a novel prediction model. *Panminerva Med* 2019; 61(1): 3-10.
- Franasiak JM et al, The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014 Mar; 101(3): 656-663.e1.
- Freeman EW et al, Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1673-1680.
- Ge W et al, Establishment and depletion of the ovarian reserve: physiology and impact of environmental chemicals. *Cell Mol Life Sci.* 2019 May; 76(9): 1729-1746
- Mattison DR et al, The effect of smoking on oogenesis, fertilization and implantation. *Semin Reprod Endocrinol* 1989; 7: 291-304.
- Richardson RC et al, Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Hum Reprod Update.* 2014 May-Jun; 20(3): 353-69.
- Tremellen K, Savulescu J, Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. *Hum Reprod.* 2014; 29(12): 2606-14.
- Vandekerckhove F et al, The Value of Automated Follicle Volume Measurements in IVF/ICSI. *Front Surg.* 2014, 28; 1:18.
- Venturella R et al, OvAge: a new methodology to quantify ovarian reserve combining clinical, biochemical and 3D-ultrasonographic parameters. *Journal of Ovarian Research* 2015;8:21.
- Venturella R et al, Wide excision of soft tissues adjacent to the ovary and fallopian tube does not impair the ovarian reserve in women undergoing prophylactic bilateral salpingectomy: results from a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2015 Nov; 104(5): 1332-9.
- Weenen C et al, Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol. Hum. Reprod.* 2004; 10:77-83.



## Scheda 2

# Principi della teratogenesi di Wilson

---

La suscettibilità ad un agente teratogeno dipende dal genotipo del concepito e dal modo in cui il genotipo interagisce con i fattori ambientali.

La suscettibilità del concepito agli agenti teratogeni varia con lo stadio di sviluppo al momento dell'esposizione.

Gli agenti teratogeni determinano anomalie dell'embrione agendo con meccanismi specifici (mutazioni geniche, anomalie cromosomiche, interferenze mitotiche, ecc.) sulle cellule e sui tessuti durante lo sviluppo.

Indipendentemente dallo specifico agente teratogeno, il danno si può manifestare come: morte, malformazioni, restrizione della crescita fetale, disturbi funzionali. In genere i primi due esiti sono correlati ad un'esposizione precoce, gli altri ad un'esposizione tardiva.

L'agente teratogeno deve potere raggiungere i tessuti durante lo sviluppo o attraverso la placenta o direttamente attraverso i tessuti materni.

Il quadro patologico varia in funzione della dose, della durata o della quantità di esposizione, dall'assenza di effetto ad un effetto letale con l'aumentare della dose.

### **DOCUMENTO CONSIGLIATO PER L'APPROFONDIMENTO**

---

Wilson JG, Current status of teratology – general principles and mechanisms derived from animal studies. In: Wilson JG, Fraser FC (eds): Handbook of teratology. Vol 1, New York, Plenum 1977.



## Scheda 3

### Amniocentesi

---

L'amniocentesi va effettuata dopo il completamento della 15<sup>a</sup> settimana di gestazione (15<sup>+0</sup>), in quanto in questo momento sono maggiori le probabilità di successo del prelievo e più contenuti i rischi in confronto al prelievo eseguito in epoca più precoce: l'amniocentesi precoce (10<sup>+0</sup>-14<sup>+6</sup>), infatti, presenta maggiori difficoltà tecniche, un maggiore rischio di perdita fetale, di perdita del liquido amniotico, di anomalie degli arti inferiori fetali (piede torto) e di insuccesso delle colture cellulari.

Il prelievo si esegue per via transaddominale mediante ago singolo del calibro di 0.7-0.9 mm (20-22 gauge) e di lunghezza adeguata (circa 12 mm). Prima del prelievo si esegue un esame ecografico per valutare il numero, la vitalità e la posizione del/i feto/i, la posizione della placenta, e per misurare le dimensioni del feto e scegliere la zona più adatta all'introduzione dell'ago. Il prelievo si esegue a "mano libera" sotto controllo ecografico continuo. La quantità di liquido prelevato non deve eccedere i 20 ml.

Nelle gravidanze gemellari è necessario valutare il numero delle placente e dei sacchi amniotici prima di eseguire il prelievo (Livello di evidenza A). Nelle gravidanze bicoriali, la tecnica maggiormente utilizzata e la meno rischiosa consiste nell'effettuare due prelievi distinti e consecutivi, introducendo due aghi in modo sequenziale sotto continuo controllo ecografico. L'introduzione del secondo ago deve essere effettuata in un punto il più distante possibile dalla sede della prima introduzione. Nelle gravidanze monoculari si procede al campionamento ed al prelievo da un solo sacco amniotico, dopo avere accertata la diagnosi di monocorionicità, in assenza di anomalie morfologiche di uno o entrambi i feti e quando la loro crescita non è discordante. In presenza di anomalie ecografiche in uno o entrambi i feti, si procede al prelievo in entrambe le sacche per escludere l'eventualità anche di mosaicismi. Relativamente al rischio di perdite fetali e di parto pretermine, non vi sono evidenze di un significativo aumento del rischio della procedura nelle gravidanze multiple rispetto al rischio di base (Livello C).

Dopo l'amniocentesi si esegue un controllo ecografico del feto e del battito cardiaco fetale (BCF) e della placenta (Livello C).

Nelle gestanti con fattore Rh negativo e con *partner* Rh positivo è necessario effet-

tuare, dopo l'amniocentesi, la profilassi anti-D mediante somministrazione di immunoglobuline specifiche, al fine di ridurre il rischio di isoimmunizzazione Rh, una patologia che può avere anche severe conseguenze per il feto/neonato (Livello B).

Non vi sono indicazioni ad effettuare uno screening infettivologico pre-amniocentesi. Non vi sono dati a favore della profilassi antibiotica o della terapia tocolitica (cioè rivolta a contrastare le contrazioni uterine) da utilizzare routinariamente in preparazione dell'amniocentesi. Comunque, in caso di sieropositività per HIV occorre attendere che la carica virale diventi non più rilevabile. Per ciò che attiene, invece, l'eventuale sieropositività per HCV e HBV, al momento non vi sono controindicazioni.

L'amniocentesi è una tecnica ambulatoriale che non richiede il ricovero della gestante.

L'amniocentesi comporta un rischio aggiuntivo di perdita fetale (cioè aggiunto a quello naturale di qualsiasi gravidanza) di 1-3/1000. Alcuni dati della letteratura riportano un rischio pari all'1% (Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2010) mentre altri lo inseriscono tra lo 0.1 e 1% (ISUOG Practice Guidelines, 2016) simile a quello riportato dopo la biopsia dei villi coriali (Evidenza I-c). Tale percentuale può aumentare significativamente in presenza di fattori di rischio, quali la storia di precedenti aborti (fino al 7%), la presenza di emorragie del I trimestre (fino al 6%), la presenza di sangue nel liquido amniotico (fino al 15%) e un dosaggio di alfa-fetoproteina sierica superiore a 2 MoM (fino al 20%) (Evidenza II-c).

Dopo amniocentesi è riportato un rischio di rottura delle membrane amniocoriali di circa 1/1000 invece 1-2% (Evidenza II-C).

Il rischio di lesioni fetali causate dall'ago è trascurabile, ove si consideri che il prelievo deve essere effettuato sotto controllo ecografico continuo (Evidenza III). È stato segnalato un aumento del rischio di parto pretermine (Evidenza II-C).

Il rischio di isoimmunizzazione Rh dopo amniocentesi non è significativamente aumentato (Evidenza II-c). Non vi sono, al momento, dati rilevanti circa il rischio di trasmissione "verticale" delle infezioni virali attribuibile all'amniocentesi.

Circa lo 0.1% dei prelievi può esitare in un test non informativo per mancata crescita in coltura degli amniociti (Ghidini A, 2019; Windsor E, 1999).

## **DOCUMENTI CONSIGLIATI PER L'APPROFONDIMENTO**

---

Ghidini A. Diagnostic amniocentesis. Topic Last Updated. Oct 10;2019.

Windsor E et al, Cytogenetic aspects of the Canadian early and mid-trimester amniotic fluid trial (CEMAT), Prenat Diagn 1999;19:620.



## Scheda 4

### Villocentesi (“Prelievo dei villi coriali”)

---

La villocentesi o prelievo dei villi coriali si effettua a partire da 10<sup>+0</sup> settimane di gestazione (per via transcervicale fino alla 13<sup>+0</sup> settimana) (Livello A). I prelievi eseguiti prima di 10<sup>+0</sup> settimane possono aumentare il rischio di aborto (Evidenza II-b) e di difetti trasversali degli arti (Evidenza II-a).

Prima dell'esecuzione della procedura si effettua un esame ecografico per determinare il numero, la vitalità del/i feto/i, valutarne la biometria (almeno la lunghezza cranio-caudale), localizzare la posizione del corion frondosum (alla base della placenta) e scegliere la zona più idonea per l'introduzione dell'ago (Livello A).

Il prelievo si esegue per via transaddominale mediante ago singolo del calibro di 0.7-0.9mm (20-22 gauge) e di lunghezza adeguata (circa 12mm) o, meno frequentemente, con un doppio ago (calibro 20 gauge inserito in un ago “guida” da 18 gauge) (Livello A). L'uso di un ago di calibro maggiore aumenta il successo del prelievo, ma anche il rischio di complicanze legate alla procedura (Evidenza II-b).

In alternativa, il prelievo può essere effettuato per via transcervicale utilizzando un catetere di polietilene con un mandrino di alluminio (Livello A) o una pinza da biopsia rigida (Livello B). L'uso di questa tecnica comporta un aumento del rischio di aborto, rispetto alla tecnica transaddominale (Evidenza I-b) e aumenta il rischio di complicanze infettive (Evidenza III).

Le biopsie devono essere effettuate sotto controllo ecografico continuo, sia per dirigere lo strumento verso il corion frondosum, sia durante l'aspirazione del materiale (Livello A).

Nelle gestanti con fattore Rh negativo e con partner Rh positivo è necessario effettuare, dopo la villocentesi, la profilassi anti-D, mediante somministrazione di immunoglobuline specifiche, al fine di ridurre il rischio di isoimmunizzazione Rh, una patologia che può avere anche severe conseguenze per il feto/neonato (Livello B). Nelle donne già immunizzate, la biopsia dei villi coriali è controindicata (Livello A).

Non vi sono indicazioni ad effettuare uno screening infettivologico prima della villocentesi.

Nelle gestanti con epatite B o C il prelievo può essere effettuato perché non vi sono evidenze di trasmissione verticale del virus dopo la procedura (Evidenza I-C e II-C). Tuttavia i dati della letteratura non sono esaustivi e si riferiscono, per lo più, a piccole casistiche. Nelle gestanti HIV positive non vi sono prove accertate che la diagnosi prenatale invasiva aumenti il rischio di trasmissione verticale, specie se il prelievo viene eseguito in concomitanza con l'assunzione di farmaci antiretrovirali e se la carica virale materna è particolarmente bassa.

È comunque opportuno ottenere un consenso informato specifico, volto a trasmettere il messaggio che il rischio di trasmissione è, al momento, sconosciuto (Evidenza III).

Non vi sono dati a favore della profilassi antibiotica o della terapia tocolitica (cioè rivolta a contrastare le contrazioni uterine) da utilizzare routinariamente in preparazione della biopsia dei villi coriali.

Il prelievo dei villi coriali è una tecnica ambulatoriale che non richiede il ricovero della gestante (Evidenza III. Livello A).

Il prelievo dei villi coriali comporta un rischio aggiuntivo di aborto (cioè aggiunto a quello naturale di ogni gravidanza) di 1-3/1000 (Evidenza I-b). Il rischio di aborto successivo al prelievo dei villi coriali non differisce in maniera significativa da quello registrato dopo amniocentesi (Evidenza I-b). Peraltro in alcuni lavori scientifici, il rischio raggiunge il valore compreso tra 0.2 e 2% (Saperi Doc, 2021) Il rischio di aborto conseguente al prelievo dei villi coriali è direttamente correlato a diversi fattori, quali l'età materna "avanzata", il numero dei tentativi di prelievo, le caratteristiche citogenetiche del trofoblasto (eventuale presenza di mosaicismi) ed è inversamente correlato all'età gestazionale alla quale si effettua la procedura e, soprattutto, all'esperienza dell'operatore (Evidenza I-b).

Il prelievo dei villi coriali eseguito prima della 10<sup>a</sup> settimana di gestazione può aumentare il rischio di difetti trasversali degli arti fetali (Evidenza II-a).

Il prelievo dei villi coriali nelle gravidanze plurime comporta un rischio globale di perdita fetale del 2-4%; confrontato al tasso naturale di abortività nelle gravidanze singole e multiple, tale rischio non appare significativamente più elevato (Evidenza III). Il tasso di "contaminazione" tra i gemelli (vale a dire la possibilità che venga prelevato per due volte il materiale dello stesso gemello) si riduce con il crescere dell'esperienza dell'operatore. È stato comunque calcolato che la probabilità di ripetere il prelievo per un risultato incerto è circa del 2-3% (Livello C).

Le perdite ematiche vaginali sono relativamente comuni dopo il prelievo transcervicale, mentre sono rare dopo il prelievo transaddominale e comunque non modificano l'esito della gravidanza (Evidenza III).

Le complicanze infettive sono rare, più frequenti dopo i prelievi transcervicali che richiedono più di un tentativo (Evidenza III).

La rottura delle membrane amniocoriali causata dal prelievo è rara (circa 1%).

### **DOCUMENTO CONSIGLIATO PER L'APPROFONDIMENTO**

---

Saperi Doc, Aggiornamento gennaio 2021 "Screening per la Sindrome di Down". [saperidoc@ausl.mo.it](mailto:saperidoc@ausl.mo.it).

Finito di stampare  
nel mese di settembre 2022  
presso PressUp srl, Roma  
per conto della Piccin Nuova Libreria spa, Padova