

La diagnosi prenatale, dove e quando

Dr. Filippo Maria Santorelli (Commissione medico-scientifica UILDM)

Relazione presentata nel corso dell'incontro di aggiornamento medico-scientifico tenutosi in occasione delle Manifestazioni Nazionali dei Delegati dell'Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare - Marina di Varcaturò (NA), maggio 2009

- La **consulenza genetica** è il processo comunicativo attraverso il quale i pazienti affetti da una malattia geneticamente determinata, o i loro familiari, ricevono informazioni relative alle caratteristiche della malattia stessa, alle modalità di trasmissione, al rischio di ricorrenza e alle possibili terapie, incluse le opzioni riproduttive che sono pertinenti alla loro condizione.
- La **consulenza genetica prenatale** è l'insieme di colloqui che una coppia a rischio di malattia genetica documentata (*cromosomica o molecolare*) effettua con il genetista al fine di acquisire informazioni che consentano loro di decidere in merito all'esito della gravidanza (*interruzione o prosecuzione*).
- La **consulenza prenatale** indirizza verso l'utilità di test diagnostici prenatali e sulla loro epoca e informatività. Le coppie che hanno un figlio o un membro della famiglia con una malattia ereditaria e sono esse stesse ad alto rischio, hanno avuto a disposizione nel recente passato le seguenti alternative per ridurre il rischio:
 1. astenersi dall'avere bambini e optare per un'adozione;
 2. accettare il rischio;
 3. optare per l'uso di tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), utilizzando ovociti di un donatore;
 4. sottoporsi a diagnosi prenatale.
- La **diagnosi prenatale** (*villocentesi o amniocentesi*) permette l'identificazione di anomalie genetiche, entro le prime 10-16 settimane di gravidanza, in coppie a rischio di trasmettere una malattia genetica alla prole. Entrambe queste procedure prevedono il campionamento di cellule fetali, dalle quali verrà estratto il DNA per effettuare l'analisi di mutazione di specifici geni e/o la determinazione del cariotipo fetale.
- **Villocentesi** - i villi sono i piccolo tentacoli che l'uovo fecondato emette quando raggiunge la cavità uterina, quindici giorni dopo il concepimento. Sotto controllo ecografico si infila un ago nell'addome della donna e si raggiunge la

zona dei villi, e si prelevano circa 2-3 cc aspirandoli con una siringa. L'esame è indolore e non occorre anestesia. Viene eseguito alla 12-13a settimana di gestazione. Ha un rischio di aborto max del 2%. Con questo esame è possibile eseguire la conta dei cromosomi e valutare se sono di forma corretta: dà indicazioni sulla presenza di eventuali malattie cromosomiche e sul sesso del nascituro.

- **Amniocentesi** - è l'esame più conosciuto e collaudato. Con esso sono possibili tutte le indagini sul feto: dalla mappa cromosomica, allo studio mutazionale, allo studio di molte funzioni metaboliche (condotte sul liquido amniotico), al valutare se il sistema nervoso del feto si sta sviluppando correttamente (dosando l'alfa-feto-proteina). Viene eseguito intorno alla 15-17a settimana: sempre sotto controllo ecografico, si prelevano 10-20 cc di liquido amniotico. Il rischio di aborto è molto basso (0,4%-1%).
- **Bisogna** anche ricordare un'altra possibilità che potrebbe interessare le coppie che nutrono convinzioni personali contrarie all'aborto della gravidanza in cui fosse diagnosticata la malattia che ricorre in famiglia. Si tratta di una procedura complessa, chiamata "Diagnosi Genetica Preimpianto". Attualmente essa è disponibile per le coppie di portatori di malattia genetica (che sono in larghissima maggioranza fertili) solo in centri specializzati all'estero, in quanto in Italia la **Legge 40/2004** la ritiene indicata solo quando la coppia è infertile.
- La **Diagnosi Genetica Preimpianto** (PGD) rappresenta una nuova metodologia, complementare alle tecniche di diagnosi prenatale, che permette di identificare la presenza di malattie genetiche o di alterazioni cromosomiche in embrioni in fasi molto precoci di sviluppo, generati in vitro da coppie a elevato rischio riproduttivo, prima del loro impianto in utero.
- La **procedura di PGD** si basa sull'analisi genetica del *primo globulo polare (1PB)*, che permette di identificare, in donne portatrici di una malattia genetica, quegli ovociti che, all'analisi genetica, non presentano la specifica mutazione genetica. Infatti, poiché l'1PB (che è una specie di "appendice" dell'ovocita, molto fragile e che comunque si elimina in poche ore) possiede un assetto genetico speculare a quello dell'ovocita, se esso presenta la mutazione materna, ne consegue che l'ovocita risulterà normale e viceversa.
- **Con questa modalità** (sulla cui legalità secondo la normativa vigente non vi è chiarezza assoluta) solo gli ovociti normali (ossia senza la mutazione materna) saranno poi fecondati con gli spermatozoi paterni mediante fecondazione assistita in vitro. In tal caso, gli embrioni ottenuti potranno essere, al massimo, portatori della malattia (se lo spermatozoo conteneva la mutazione paterna), ma non saranno mai affetti dalla malattia.

- **La modalità dell'1PB** non è utile per le malattie autosomiche dominanti trasmesse dal ramo paterno. Inoltre l'analisi dell'1PB è soggetta a dei limiti: si ritiene infatti che essa possa arrecare potenziali danni alla cellula uovo, che possa essere informativa solo in parte (causa gli scambi di informazione genetica quando i due cromosomi fratelli si separano) e debba avvenire in tempi strettissimi per poter essere efficace.
- **In più**, talora la procedura richiede una successiva analisi (mediante analisi del secondo globulo polare, detto *2PB*, che è più invasiva, ma più sicura in termini di risultati). Tuttavia siccome il 2PB viene espulso dall'ovocita circa 16 ore dopo la fecondazione, tale procedura non è utilizzabile in Italia poiché la Legge 40/2004 obbliga il trasferimento simultaneo in utero di tutti gli ovociti fertilizzati (*zigoti*), rendendo inutile la diagnosi del 2PB.