

# Note informative sui difetti congeniti

## NOTE INFORMATIVE SUI DIFETTI CONGENITI

### Anomalie cromosomiche

I cromosomi sono delle strutture complesse costituite da DNA (acido desossiribonucleico) situate nei nuclei delle cellule di tutti gli organismi viventi e contenenti le informazioni genetiche necessarie per tutte le funzioni biologiche che l'organismo stesso espletterà nel corso della propria vita. Ogni specie animale e vegetale presenta un numero fisso di cromosomi: le cellule umane ne contengono 46. Più precisamente, le cellule umane contengono 22 coppie di cromosomi (indicati con numeri da 1 a 22) e 2 cromosomi cosiddetti sessuali (la donna presenta 2 cromosomi denominati X, l'uomo un cromosoma X ed uno denominato Y). Durante la maturazione dei cosiddetti "gameti", la cellula uovo e lo spermatozoo, avvengono delle particolari divisioni dei gameti stessi, denominate "meiosi", che portano alla formazione di gameti maturi contenenti un corredo cromosomico dimezzato, costituito da 22 cromosomi più un cromosoma sessuale (un cromosoma X nella cellula uovo ed un cromosoma X o Y nello spermatozoo). Nel corso di questo fenomeno si verifica un processo di divisione delle coppie di cromosomi ("disgiunzione"), che è la necessaria premessa perchè, dopo la fecondazione, si possa ricostituire un corredo cromosomico costituito da 46 cromosomi, per metà di origine materna e per metà paterna.

Durante la maturazione dei gameti, si può verificare una mancata disgiunzione di una coppia di cromosomi e di conseguenza la formazione di un gamete maturo contenente un numero di cromosomi non fisiologico (cosiddetto "aneuploide"): se la coppia di cromosomi che non si è disgiunta è presente nel gamete maturo, si avrà una cellula contenente un cromosoma in più, se è completamente assente si avrà invece un gamete con un cromosoma in meno. Questo fenomeno si può verificare molto più frequentemente a carico della cellula uovo rispetto allo spermatozoo.

Se il gamete aneuploide viene fecondato da un gamete anche normale, ne risulterà un embrione costituito da cellule con corredo cromosomico alterato, trisomico se vi è un cromosoma in più, monosomico se ve ne è uno in meno.

Le alterazioni del patrimonio cromosomico possono essere così gravi da determinare la morte dell'embrione anche nel corso delle prime settimane di gravidanza, che esiterà pertanto in un aborto spontaneo. Alcune anomalie invece possono essere compatibili con un decorso della gravidanza apparentemente regolare, come la trisomia 21 (sindrome di Down), la trisomia 18 (sindrome di Edwards), la trisomia 13 (sindrome di Patau), la presenza di un solo cromosoma X (sindrome di Turner), la presenza di un cromosoma X in più nel maschio (sindrome di Klinefelter). Queste patologie cromosomiche possono essere associate a malformazioni e ritardo mentale.

Esistono inoltre anomalie cromosomiche cosiddette "di struttura", nelle quali il numero dei cromosomi è normale ma esiste una modificazione della loro morfologia. Le più frequenti anomalie di struttura sono le "traslocazioni", che consistono nel trasferimento di un frammento cromosomico da un cromosoma ad un altro. Le traslocazioni possono essere "bilanciate" o "sbilanciate". L'individuo con traslocazione bilanciata di norma è perfettamente sano, ma può produrre gameti con corredo cromosomico sbilanciato ed avere pertanto figli affetti da una grave anomalia cromosomica.

La maggior parte delle anomalie di numero dei cromosomi, in primo luogo la sindrome di Down che rappresenta la più frequente anomalia cromosomica presente alla nascita e la causa più frequente di grave ritardo mentale, sono correlate all'età materna. Maggiore è l'età materna, maggiore sarà la possibilità di produrre un gamete con corredo cromosomico aneuploide e di conseguenza un individuo affetto da una anomalia cromosomica.

## Malattie genetiche

Le malattie genetiche sono causate dalla presenza di un difetto di uno o più tratti del DNA che costituisce i cromosomi e determina l'alterazione di uno o più processi biologici del nostro organismo e, di conseguenza, una malattia. Le malattie genetiche sono numerosissime, diverse migliaia, ma per fortuna sono tutte molto rare: si possono dividere in tre diverse categorie, in relazione alle caratteristiche del gene che le determina:

### 1. Malattie genetiche “dominanti”

Sono causate dalla presenza di una anomalia genetica che determina lo stato di malattia anche se il gene corrispondente, presente sul cromosoma omologo, è sano (si ricorda che esiste una coppia di ogni cromosoma, esclusi i cromosomi sessuali nel maschio). Gli individui portatori di una anomalia genetica “dominante”, nella quasi totalità dei casi, sono malati e hanno una probabilità del 50% di avere figli affetti dalla stessa malattia. Molto raramente le malattie genetiche “dominanti” possono insorgere per la prima volta in un individuo senza che i suoi genitori ne siano affetti, a causa di una “mutazione de novo” che si sia determinata a carico di un gene. Un esempio di malattia genetica dominante nota a tutti è il nanismo.

### 2. Malattie genetiche “recessive”

Sono causate dalla presenza di una anomalia genetica che determina lo stato di malattia solo in presenza di una analoga anomalia del gene corrispondente presente sul cromosoma omologo. Pertanto, per poter avere un individuo affetto da una malattia genetica recessiva, è necessario che entrambi i genitori siano “portatori” della anomalia. I “portatori” della anomalia genetica “recessive”, di solito, sono persone sane ma rischiano di avere un figlio affetto dalla malattia nel 25% dei casi (del rimanente 75%, il 50% risulterà “portatore” come i genitori, il 25% non portatore). Tra le malattie recessive, le più frequenti e note nel nostro paese sono la anemia mediterranea e la fibrosi cistica.

### 3. Malattie genetiche legate al sesso

Sono causate dalla presenza di una anomalia di un gene del cromosoma X. Le femmine che hanno tale anomalia, avendo un gene sano corrispondente presente sul cromosoma X omologo, saranno sane ma avranno una probabilità del 50% di trasmettere il gene patologico ai propri figli: tra questi, le femmine risulteranno portatrici come la madre, i maschi risulteranno malati. Tra le malattie legate al sesso, le più note sono la distrofia muscolare o sindrome di “Duchenne” e l'emofilia.

## La diagnosi prenatale delle anomalie cromosomiche e delle malattie genetiche

Le anomalie numeriche e strutturali dei cromosomi possono essere diagnosticate nel corso della gravidanza analizzando cellule di origine fetale prelevate dal liquido amniotico o dalla placenta. Nel liquido amniotico, a partire dall'inizio del 4° mese, compaiono numerose cellule derivanti dalla fisiologica desquamazione della cute, cavità orale, vie respiratorie e vie urinarie del feto (dalla fine del 3° mese in poi il feto urina nel liquido amniotico). Tali cellule sono in buona parte vive e, poste in un idoneo mezzo di coltura dopo essere state prelevate, possono moltiplicarsi ed essere esaminate per verificare se il numero e la struttura dei cromosomi sono regolari o se, invece, vi sono anomalie. Il liquido amniotico può essere prelevato a partire dalla 15<sup>a</sup> settimana compiuta di gravidanza (prima di questa epoca la quantità di liquido presente nella cavità amniotica è molto esigua) mediante un sottile ago (0,8 mm) inserito attraverso la cute della parete addominale sotto guida ecografica. Il prelievo non provoca dolore (a parte la minima sensazione di puntura quando l'ago attraversa la pelle) e dura circa 30 secondi. La quantità di liquido prelevato, 15-20 ml in relazione al periodo di gravidanza, corrisponde al 5% circa della totalità di liquido presente nella cavità amniotica e viene ripristinato nel giro di poche ore. Dal liquido prelevato vengono ricavate le cellule fetali utilizzate per l'esame dei cromosomi. Per poter effettuare tale esame è necessario attendere il tempo necessario per la coltura cellulare, in media 7-8 giorni. Pertanto, i primi risultati delle analisi potranno essere disponibili dopo 8-10 giorni. Il risultati completi saranno disponibili dopo 15-20 giorni dal prelievo.

Le anomalie cromosomiche possono essere diagnosticate anche esaminando i villi coriali, che sono piccole strutture presenti nella placenta e che possiedono un corredo cromosomico identico a quello del feto. Il prelievo dei villi coriali (detto anche villocentesi) si esegue a partire dalla 10<sup>a</sup> settimana, mediante un sottile ago (0,9 mm) inserito attraverso la parete addominale materna sotto guida ecografica continua.

La procedura di prelievo dura 30-40 secondi e non provoca dolore, a parte un minimo fastidio per la puntura della pelle. Il prelievo dei villi coriali, per le caratteristiche proprie di questo tessuto, consente di ottenere un primo risultato della analisi dei cromosomi dopo 24-48 ore, mediante una esame dei cromosomi su alcune cellule della placenta che non necessitano della coltura per poter essere analizzate. Il risultato della coltura, invece, sarà disponibile dopo circa 15/20 giorni dal prelievo, analogamente a quello della amniocentesi.

La diagnosi prenatale delle malattie genetiche, nella maggior parte dei casi, viene effettuata solo in gestanti che presentino una condizione di rischio per una specifica patologia. Le condizioni di rischio possono essere rappresentate dall'accertamento dello stato di portatore di una malattia recessiva in entrambi i futuri genitori, dalla presenza nelle famiglie di individui affetti da una malattia genetica, dal rilevamento ecografico di caratteristiche del feto sospette per una determinata patologia, o dal sesso fetale maschile in gravidanze di donne portatrici di malattie legate al sesso. In assenza di una delle condizioni descritte, non vi è indicazione ad effettuare la diagnosi prenatale di una malattia genetica. Per malattie genetiche relativamente frequenti, come la fibrosi cistica (vedi note allegate) o la anemia mediterranea in alcune regioni del nostro paese, può essere utile effettuare la ricerca delle mutazioni genetiche nei due genitori e, solo nei casi in cui entrambi i genitori risultino portatori della specifica patologia, proporre la diagnosi prenatale mediante villocentesi o amniocentesi.

Vi è una evidenza scientifica che il prelievo di liquido amniotico è associato ad un aumento del rischio di aborto spontaneo, nel misura dell'1% circa rispetto alle gestanti non sottoposte ad amniocentesi. Il rischio di aborto associato al prelievo dei villi coriali non differisce in maniera significativa da quello associato alla amniocentesi. La perdita del liquido amniotico (da rottura delle membrane) si può verificare in circa lo 0,5% dei casi circa. Altri possibili rischi (infezioni materne e del liquido amniotico, parto prematuro) non differiscono in maniera statisticamente significativa da quelli delle gravidanze non sottoposte ad amniocentesi o villocentesi. Il rischio di lesioni fetale provocate dall'ago, così temute da molte gestanti, è praticamente inesistente perchè il prelievo viene effettuato sotto guida ecografica lontano dalle parti fetali.

Sia il rischio di aborto che quello di rottura delle membrane sono strettamente correlati alla esperienza dell'operatore che effettua il prelievo.

## Note pratiche per chi si sottopone alla amniocentesi o villocentesi

### Preparazione all'esame

Non si deve effettuare alcuna preparazione all'esame.

### Profilassi anti-D nelle gestanti con gruppo Rh negativo

È necessario conoscere il proprio gruppo sanguigno ed il fattore Rh. Se la gestante è Rh negativa, è necessario conoscere il fattore Rh del partner: se il partner è positivo, è opportuno effettuare una profilassi anti-D mediante iniezione intramuscolare di 1250 U.I. di gammaglobuline anti-D (per es. Partobulin) entro 72 ore dalla amniocentesi. La gestante può procurarsi il farmaco preventivamente, altrimenti questo verrà prescritto al momento del prelievo. Le gestanti Rh negative devono effettuare inoltre il test di Coombs indiretto e conoscerne il risultato prima di essere sottoposte al prelievo (l'esame fa parte della prima serie di esami da effettuarsi nel corso del primo trimestre in tutte le gravidanza fisiologiche). Ciò è particolarmente importante per le donne che desiderano sottoporsi al prelievo dei villi coriali: la eventuale positività al test è una controindicazione assoluta al prelievo dei villi ed è una indicazione, per chi lo desidera, alla esecuzione della amniocentesi. L'iniezione di gammaglobuline anti-D causa una positività del test di Coombs per le successive 6 settimane circa; tale positività non deve suscitare alcuna preoccupazione. Il test ritornerà negativo dopo circa 6 settimane dal prelievo.

### Terapie antibiotiche e/o antispastiche

Non è necessario effettuare alcuna terapia (antibiotici, antispastici) né prima né dopo l'esecuzione del prelievo di liquido amniotico o di villi coriali.

### Riposo

Dopo il prelievo la gestante sarà invitata ad osservare un periodo di riposo di 24 ore, ma non vi è una evidenza scientifica che ciò sia utile.

### **Complicanze dopo il prelievo**

Dopo il prelievo dei villi coriali si possono osservare, entro 4-5 giorni, modeste perdite ematiche dai genitali (nel 2% dei casi), ma non sono indicative di patologia. Dopo l'amniocentesi si possono avere modeste perdite di liquido dai genitali: anche questo fenomeno, che si verifica in circa l'1% dei casi non è indicativo di patologia.

Solo se si verificano perdite abbondanti di liquido amniotico o emorragie significative la gestante dovrà recarsi presso una struttura ospedaliera per gli accertamenti del caso.

### **Esami di controllo**

Dopo circa 1 settimana dal prelievo, è opportuno effettuare una ecografia di controllo (rilevamento del battito cardiaco e valutazione visiva del liquido amniotico).

L'esame può essere eseguito presso il proprio ginecologo di fiducia o presso il Servizio dove è stato effettuato il prelievo.