

La diagnosi prenatale, intesa in senso ampio, è quella branca della ostetricia che si prefigge lo scopo di riconoscere anomalie del feto attraverso l'uso di tecniche invasive e non. Tradizionalmente la diagnosi prenatale si identifica con la prima tecnica che fu utilizzata a tale scopo: l'amniocentesi.

Nel 1965 Steele e Berg dimostrarono che era possibile eseguire uno studio del cariotipo fetale sul liquido amniotico prelevato mediante amniocentesi, una tecnica già diffusa, da una quindicina d'anni, per lo studio della anemia emolitica da isoimmunizzazione materno-fetale.

Contemporaneamente allo studio del cariotipo sul liquido amniotico si cominciò ad ipotizzare la possibilità di eseguire la stessa valutazione anche sui villi coriali. Questa tecnica, sia per le difficoltà sul piano pratico (infatti siamo in un'epoca in cui la diagnosi prenatale non è ancora supportata dall'ecografia in

tempo reale) sia per il rapido diffondersi dell'amniocentesi, non si diffuse se non dopo gli anni '80.

Mentre intanto progredivano le nostre conoscenze di ordine tecnico, si andava sviluppando, particolarmente nei paesi industrializzati e nelle culture occidentali, una sempre maggiore attenzione e sensibilità della popolazione verso il problema dell'handicap. Sulla spinta della richiesta dell'utenza, la diagnosi prenatale invasiva sta diventando negli ultimi anni una indagine

molto diffusa, anche nelle categorie non a rischio.

All'inizio della nostra storia infatti la diagnosi con tecnica invasiva era applicata con grande rigidità a quei soggetti che avevano un alto rischio di anomalie (per lo più cromosomopatie) come i portatori di traslocazioni bilanciate e/o di delezione ecc... Questo giustificava il calcolo costo-beneficio in considerazione del rischio abortivo della metodica.

Attualmente i limiti entro i quali si pratica la diagnosi prenatale sono diventati molto ampi ed elastici. Chiunque ne faccia richiesta viene inviato al Centro di riferimento che, per ragioni di responsabilità professionale non può esimersi dal praticarla, dopo aver informato correttamente la coppia dei rischi e dei benefici. Anche se i rischi superano i benefici, molto spesso i genitori richiedono l'indagine poiché il pericolo di avere un figlio Down, in

Claudio Giorlandino

Attualità e prospettive della diagnosi prenatale

molte situazioni familiari, è vissuto con maggiore preoccupazione del rischio abortivo legato alla tecnica di prelievo del liquido. Fallito il tentativo di arginare le procedure solo ai casi a rischio, i ricercatori si sono impegnati nell'affinamento della tecnica secondo due principi: la ricerca della sicurezza e della rapidità. Per quanto concerne quest'ultima caratteristica, l'amniocentesi ha visto progressivamente scendere l'epoca di esecuzione dalla 17^a alla 14^a fino alla 12^a settimana. Attualmente la maggior parte di noi non segue regole precise ma, a seconda delle possibilità che gli vengono offerte dalla condizione locale specifica del soggetto, esegue il prelievo più precocemente possibile. Sul piano del laboratorio, purtroppo, benché siano migliorate tecniche e Know how, i tempi non si sono sostanzialmente ridotti. L'applicazione di tecniche geniche con marcatori specifici ha la possibilità di ridurre sostanzialmente i tempi di attesa, ma si tratta di un campionamento da eseguire su cromosomi specifici e non di vere mappature. La funicolocentesi, dal conto suo, presenterebbe grandi vantaggi di rapidità, ma va eseguita dopo la 20^a settimana.

La biopsia dei villi coriali invece rappresenta una tecnica molto precoce, praticandosi a 9 settimane e fornendo una risposta attendibile nel giro di un paio di giorni. Rimane però aperto il discorso del rischio. In un primo momento il rischio sembrò minore per il prelievo del liquido amniotico e l'amniocentesi fu preferita per minore pericolosità alla biopsia coriale e alla funicolocentesi. Attualmente il prelievo dei villi, eseguito per via transaddominale, presenta un rischio abortivo assai basso, pari se non inferiore al rischio delle amniocentesi. La riesamina della casistica del nostro Centro ci ha molto confortati nel programma di progressivo incremento della biopsia coriale. Il prelievo dei villi coriali sta inoltre prendendo nuovo impulso grazie alle metodiche di indagine molecolare e genica. Il nostro laboratorio ci richiede materiale coriale sia per eseguire tutte le ricerche sul metabolismo che sulle malattie geniche per le quali oggi si riconoscono i marcatori (e sono numerosissime). Si possono inoltre eseguire cariotipi rapidissimi (24-48 ore) ed in caso di infezione si verifica con certezza se il contagio abbia raggiunto la placenta. Si ritiene pertanto che la biopsia coriale, nei prossimi anni, diventerà una metodica largamente diffusa che andrà ad applicarsi ad una popolazione a rischio per cromoso-

mopatie e malattie geniche del metabolismo.

Per quel che concerne invece la determinazione prenatale del cariotipo fetale, che rappresenta l'indicazione più diffusa della diagnosi prenatale, si sta cercando di reintrodurre delle limitazioni andando alla ricerca di indicatori più specifici non invasivi, capaci di selezionare i soggetti a rischio da affidare poi al prelievo del liquido amniotico.

Sono oggi ben noti e largamente diffusi quei semplici programmi computerizzati che si basano su di un algoritmo che tiene presente le deviazioni delle mediane statistiche di alcuni ormoni dell'unità feto-placentare (HCG, alfafetoproteina, estriolo libero plasmatico). Il principio su cui tale algoritmo si fonda è quello del cosiddetto "ritardo maturativo" secondo il quale i feti affetti da un'anomalia del cariotipo presentano delle curve ormonali che shiftano di alcune settimane mostrando un andamento analogo a quello dei feti sani, ma con un certo periodo di ritardo. Così, ad esempio, se a 15 settimane in un feto sano la β HCG si è ormai abbassata e l'alfafetoproteina sta crescendo; in un cromosomopatico riscontreremo ancora alti valori di β HCG e bassi di alfafetoproteina.

Un altro metodo di selezione ci viene fornito dal riscontro ecografico di alcune caratteristiche morfometriche, specifiche indicatori di problematiche malconformative. Già da molto tempo è invalso l'uso di praticare la diagnosi prenatale invasiva in tutti quei bambini con anomalia ecograficamente accertata. Oggi però si cercano indici più sottili quali il rapporto tra la testa ed il femore e lo spessore della plica nucale.

Secondo i dati della letteratura, un alto rapporto tra la testa ed il femore ed uno spessore della plica nucale superiore ai 6 mm. alla 14^a settimana sarebbero indicazioni sufficienti per sottoporre il caso all'amniocentesi. Questi dati però presentano numerosi falsi negativi e la metodica, anche se piuttosto sensibile, presenta una bassa specificità.

In definitiva l'impressione che attualmente si ha dell'impatto sulla diagnosi prenatale degli indici di rischio ecografici e biochimici è attualmente scarsamente selettiva. È probabile infatti che allo stato attuale delle cose, queste valutazioni non riducano il numero dei soggetti da inviare alla diagnosi prenatale, ma probabilmente lo aumentino. Per quanto riguarda tale aspetto stiamo infatti attraversando un periodo di transizione nel tentativo di accumulare dati che risultino significativi.

Ma cosa ci riserva il futuro? Prospettive interessantissime, la maggior parte delle quali legate all'ipotesi di poter ricercare sul sangue periferico materno cellule fetali ed esaminarle. Grazie alle tecniche di citometria di flusso è oggi possibile riconoscere e dividere le rare cellule trofoblastiche dal sangue materno. Le tecniche di amplificazione genica e/o di marcatori specifici sono già state applicate con successo a poche cellule campionate. In un futuro, non remoto, si potranno sicuramente riconoscere cromosomopatie specifiche fetali sul sangue periferico materno.

Ancora più immediata appare la possibilità di studiare il cariotipo fetale nella fase di preimpianto in tutti quei casi sottoposti a tecniche di fecondazione extracorporea. Si tratta in questi casi di eseguire un'analisi genetica prelevando una cellula all'embrione prima del suo impianto in utero. Se tale metodica si potesse applicare e diffondere senza danni per l'embrione stesso si potrà decidere di impiantare in utero solo i prodotti di concepimento normali dal punto di vista cromosomico.

Un grande fermento quindi di interesse scientifico ma anche grandi quesiti di ordine etico e non ultimo problematiche economiche che coinvolgono importanti interessi da più parti. È necessario pertanto che i programmi di diagnosi prenatale escano dalle sole considerazioni cliniche e coinvolgono settori più ampi della salute pubblica.