

Prof. M. Calipari

Diagnosi pre-concezionale, pre-impianto, prenatale

L-19

*Facoltà di Scienze della Formazione
Università degli Studi di Macerata
a.a. 2011-12*

Diagnosi genetica pre-concezionale

- esame genetico con finalità diagnostiche
 - categoria: diagnosi post-natale
 - indicazioni: soggetto con malattia genetica recessiva (portatore)
 - l'eventuale incontro con altro soggetto portatore corre il rischio di concepire il 25% dei figli (1 figlio su 4) affetti da malattia conclamata
- tipo di esami genetici moralmente leciti (ma non obbligatori), soprattutto nelle popolazioni ad alto rischio di trasmissione del gene responsabile della patologia (es. talassemia)
 - vera e propria forma di prevenzione sanitaria
 - antidoto di fatto all'aborto selettivo (eugenetico)
- alla luce dei risultati, decisione responsabile da parte della coppia in merito al matrimonio e alla procreazione

Diagnosi genetica pre-impianto (DGP)

- si tratta di esaminare il patrimonio genetico dell'embrione neo-concepito per individuare eventuali alterazioni cromosomiche o mutazioni genetiche
- patologie genetiche molto comuni nella popolazione italiana, in cui la DGP oggi trova applicazione:
 - **Beta-Talassemia, Anemia Falciforme, Emofilia A e B, Distrofia Muscolare di Duchenne-Becker, Distrofia Miotonica, Fibrosi Cistica, Atrofia Muscolare Spinale (SMA) e X-Fragile**
- il contesto, ovviamente, è sempre quello della FIV
 - in rari casi, con concepimento naturale, si applica la tecnica del “washing out” (lavaggio dell'utero, recupero dell'embrione, sua analisi genetica e successivo reimpianto)

DPG

- FIV
- embryo- 3days (6-8 cell.)
 - prelievo 1-2 blastomeri (biopsia embrionaria con microlaser)
 - analisi DNA in base alla malattia sospettata
- selezione embrioni in base ai risultati
- trasferimento in utero di quelli “sani” (in numero variabile)



DPG

- aspetti antropologici ed etici
 - dal punto di vista antropologico, riferimento a quanto affermato sull'embrione umano
 - in quanto essere umano, ha sempre dignità inalienabile ed inviolabile di persona
 - dal punto di vista etico
 - si verificano gli stessi problemi etici legati alla FIV
 - dignità della procreazione umana
 - produzione di embrioni soprannumerari
 - crioconservazione degli embrioni residui
 - la biopsia può danneggiare l'embrione esaminato (danno integrità fisica, diminuzione capacità d'impianto)
 - selezione degli embrioni
 - eliminazione degli embrioni "difettosi"

Diagnosi prenatale (DP)

- esame dell'embrione/feto dopo il suo impianto in utero per verificare la presenza di malformazioni o difetti che possano influire sulla sua vita futura
 - esame genetico
 - esame morfologico/fisiologico
- attuale “sbilanciamento” tra fase diagnostica (avanzata) e fase terapeutica (ancora limitata)
 - dunque, quasi sempre si pone l'alternativa: accettare il nascituro con i suoi eventuali deficit accertati o ricorrere all'aborto

DP

- la necessità della *consulenza genetica* previa per accertare la presenza di indicazioni per la DP
- indicazioni alla DP ufficiali e riconosciute:
 - 1) età madre superiore a 36 anni
 - rischio di anomalie cromosomiche associate a serie condizioni patologiche sale da 0,9 % (madre 35-36 anni) al 8,2 % (madri 45 anni); si considera importante un rischio > 1
 - 2) presenza di un figlio già nato con Trisomia 21
 - 3) presenza in uno dei genitori (soprattutto la madre) di un'aberrazione cromosomica strutturale bilanciata (dovuta a traslocazione)
 - 4) presenza di un figlio già nato affetto da disordine metabolico
 - oppure di un genitore portatore eterozigote del gene responsabile di tale disordine
 - 5) presenza di un figlio già nato affetto da emoglobinopatia grave (in particolare drepanocitosi, α o β – talassemia)
 - oppure genitori portatori eterozigoti del gene della malattia
 - 6) presenza di un figlio già nato con malattia associata al cromosoma X
 - oppure di madre portatrice eterozigote del gene interessato
 - 7) presenza di un figlio già nato con grave difetto di chiusura del tubo neurale (di solito associata ad anencefalia o spina bifida)

DP

- importanza della consulenza genetica previa
 - per accertare la reale presenza di indicazioni
 - fornire tutte le notizie sui rischi, i problemi e i limiti degli esami richiesti, le possibilità terapeutiche disponibili
- rischio di richiesta della DP basata su informazioni superficiali o non adeguate

DP

- metodiche e procedure tecniche
 - distinzione in base a 2 criteri fondamentali:
 - tipo di informazione diagnostica da ottenere
 - morfo-funzionale, citogenetica, biochimico-metabolica, clinico-infettivologica
 - invasività della procedura diagnostica
 - necessità di “invasione” fisica dell’area corporea interessata (cavità uterina, annessi, corpo fetale)
 - stretta connessione col concetto di rischio (in misura variabile, sempre presente)
 - classificazione in: tecniche **non invasive**, **minimamente invasive**, **altamente invasive**

DP

- tecniche non invasive
 - **ecografia (ultrasonografia)**
 - in genere 3 esami nel corso di una gravidanza fisiologica
 - primo trimestre, 20^a-24^a sett., 30^a sett.
 - studio di tipo morfo-funzionale dell'embrione/feto
 - non rileva anomalie genetiche o cromosomiche
 - possibilità di predisporre terapie precoci in fase neonatale o anche interventi chirurgici intrauterini
 - l'ecografia è anche di supporto alla maggior parte delle tecniche invasive di DP
 - **triplo-test**
 - più che diagnostico è un test "predittivo", cioè probabilistico di patologia cromosomica fetale (soprattutto Sindrome di Down)
 - tra la 15^a e la 18^a sett., dosaggio nel siero materno di 3 marcatori biochimici: AFP (α -feto proteina); uE3 (estriolo non coniugato); hCG (gonadotropina corionica umana)
 - informazione di tipo statistico: stima del rischio del feto di essere affetto da Sindrome di Down; in caso affermativo, avviamento alla amniocentesi
 - rischio falsi positivi e falsi negativi (alta percentuale)

DP

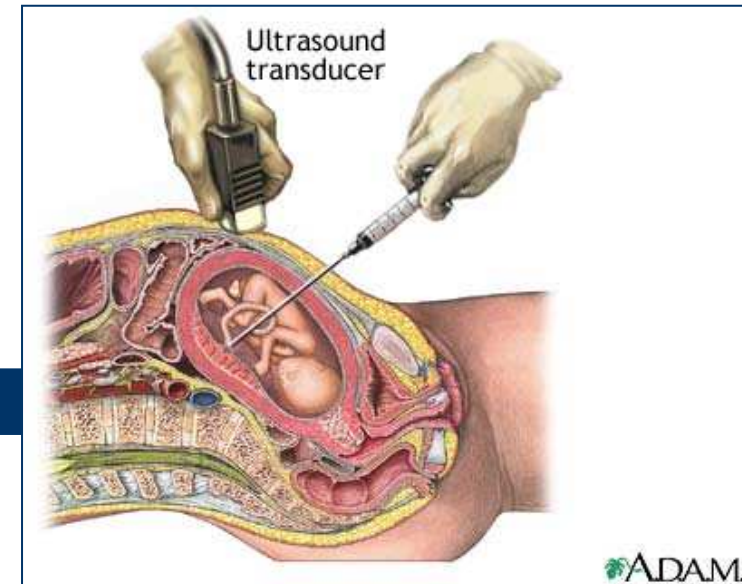
- tecniche minimamente invasive
 - analisi prenatale di cellule di derivazione trofoblastica
 - nella prima fase della gestazione (6^a-13^a sett.), esse desquamano spontaneamente nel canale cervicale e possono essere campionate
 - analisi del DNA fetale tramite tecniche molecolari
 - sicurezza e affidabilità elevate, ma serve verifica in gravidanze evolutive (finora verificate solo in IVG)

DP

- tecniche invasive

- fetoscopia

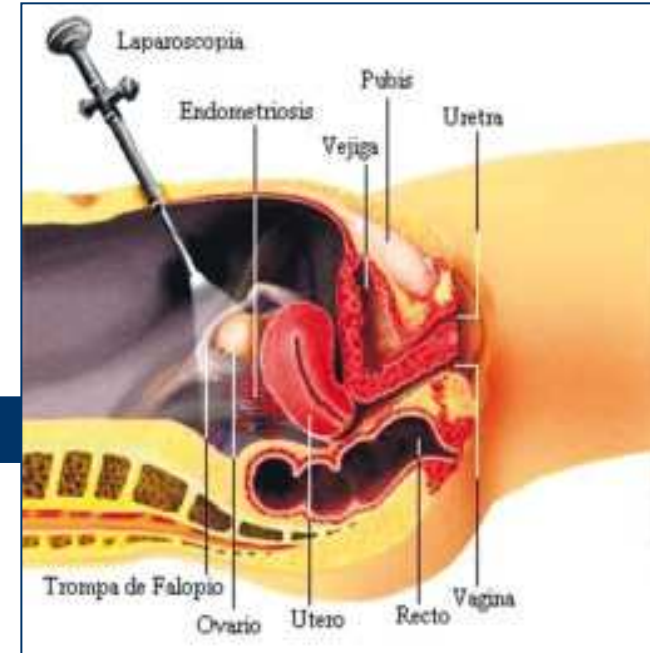
- introduzione del fetoscopio (fibre ottiche) in utero, penetrando nel sacco amniotico, sia per osservazione, sia per il prelievo di sangue fetale, sia per il prelievo di tessuti fetali a fine di analisi genetica
 - si attua tra la 18^a-20^a sett.
 - elevato rischio di interruzione della gravidanza (4-6 % entro 5^a sett.)
 - aumento dell'incidenza di parti prematuri (+ 8%)
 - possibile isoimmunizzazione della madre Rh negativa
 - oggi è stata quasi abbandonata e sostituita da altre tecniche



DP

- **placentocentesi**
 - prelievo di sangue fetale dal piatto coriale (puntura della placenta) per analisi genetiche
 - spesso si ottiene sangue fetale inquinato da quello materno; perciò si effettua più volte
 - alto rischio di interruzione della gravidanza (7-10 %)
 - oggi è in disuso, sostituita da altre tecniche

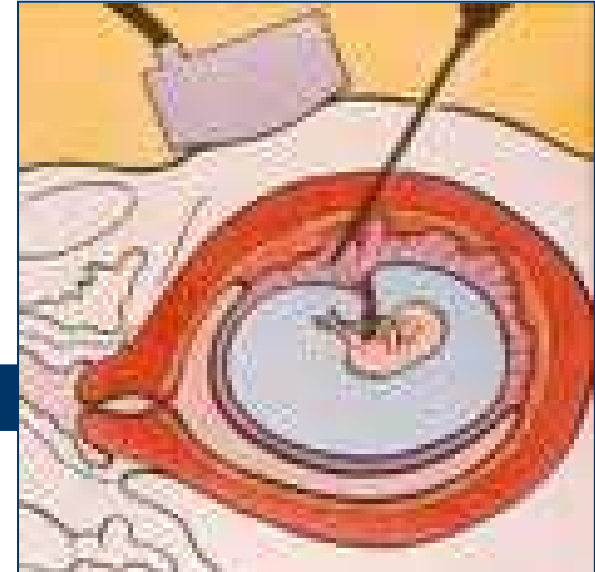
DP



– embrioscopia

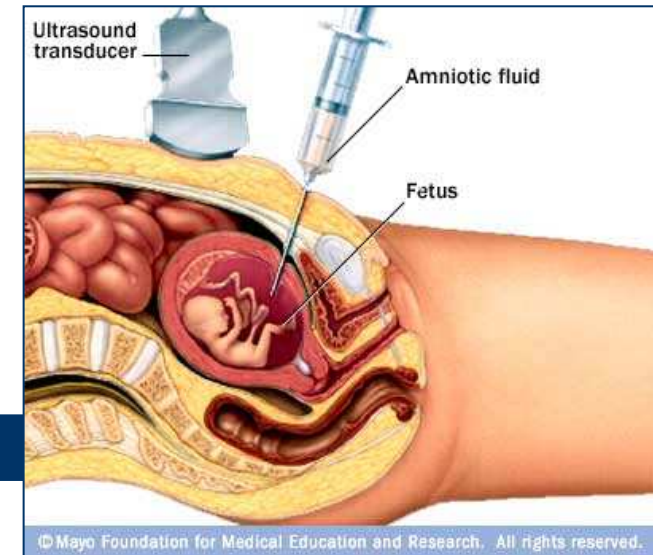
- visualizzazione diretta dell'embrione mediante endoscopio flessibile (0,45 mm di diametro), durante il primo trimestre di gravidanza
- tecnica di 2° livello (eseguita per sciogliere dubbi sollevati da indagini precedenti)
- permette anche di eseguire biopsie, prelievi di sangue, interventi di aspirazione ed elettrocoagulazione
- rischio di abortività ancora non precisamente valutabile (tecnica recente) – (ca. 2-2,5 %)

DP



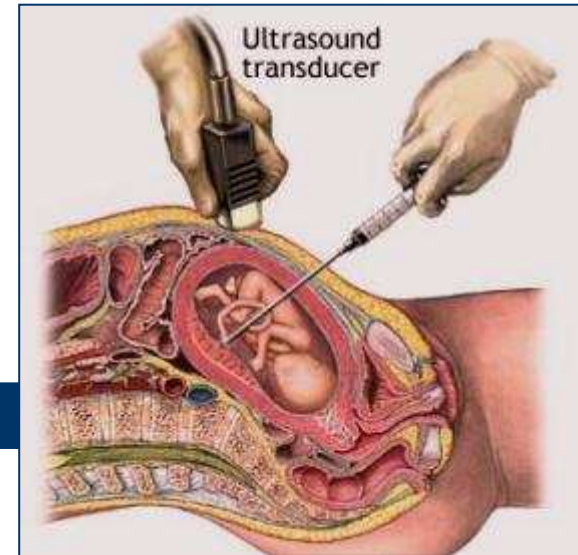
- **prelievo dei villi coriali**
 - fin dalla 6^a sett.
 - prelievo per via transcervicale o transaddominale, con l'ausilio ecografico, di piccole quantità di chorion, per esami genetici o infettivologici
 - alto rischio di abortività (min. 3,2 % - max. 8-10 %)
 - possibilità di indurre anomalie malformative al feto, se eseguita troppo precocemente (55°-66° giorno di gravid.)

DP



- **amniocentesi**
 - è la tecnica più usata in relazione all'analisi genetica
 - può essere:
 - precocissima (fra la 11^a e la 14^a sett. di gestazione)
 - precoce (fra la 15^a e la 18^a sett. di gestazione)
 - tardiva (dopo la 25^a sett.)
 - a. precoce: prelievo, mediante agoaspirazione ecoguidata, di 15-20 ml di liquido amniotico in cui sono presenti cellule fetali di sfaldamento
 - somministrazione previa di farmaci betamimetici, con effetto rilassante sull'utero (riduzione delle contrazioni)
 - rischio abortivo molto basso (0,5 – 1,5 %); più alto per la a. precocissima
 - segue l'indagine citogenetica delle cellule fetali (epitelio, tratto gastrointestinale, tratto urogenitale)
 - a volte è necessario integrare con analisi biochimiche-genetiche

DP



- cordocentesi (o funicolocentesi)
 - puntura ecoguidata del cordone ombelicale, preferibilmente a livello della vena, per il prelievo di sangue fetale
 - si effettua intorno alla 18^a sett. di gestazione
 - il rischio abortivo è tra 0,5 e 1,9 %
 - possibili complicanze: bradicardia fetale, tachicardia transitoria e emorragia cordonale
 - indicazioni: isoimmunizzazione Rh; monitoraggio stato fetale durante infezioni (es. citomegalica, da Toxoplasma, da Parvovirus B 19; patologie emocoagulatorie; ritardo di crescita intrauterina; malformazioni; determinazione del metabolismo fetale, ecc.)

DP

- **aspetti etici**

- a livello di principio: le tecniche di diagnosi prenatale sono moralmente lecite, se sussistono le reali indicazioni, in dipendenza del tasso di rischio, per la salute fetale e materna, che esse comportano (accettabile $> 1\%$)
- a livello di circostanze:
 - poche possibilità di interventi terapeutici
 - problema della stretta connessione, nella prassi, con l'aborto "terapeutico"
 - per scelta familiare
 - per programmi predisposti dall'autorità sanitaria locale, come forma di "prevenzione" delle malattie genetiche

DP

- varie posizioni etiche
 - H.D. Aiken, filosofo:
 - è inutile la DP genetica, costosa e rischiosa per madre e feto sani; più economico e meno rischioso condurre a termine la gravidanza; poi, in caso di grave malformazione, praticare l'eutanasia neonatale, astenendosi dall'alimentare il neonato, con l'accordo dei genitori !
 - nel 1983, negli USA, il caso di Jane Doe, nata con spina bifida e idrocefalo, lasciata morire senza alimenti

DP

- impostazione utilitarista
 - Mac Intyre (genetista)
 - in caso di gravi malformazioni del nascituro
 - qualità fisica del nascituro
 - stabilità economica ed emotiva della sua famiglia
 - “l’aborto è la migliore tra due scelte infelici”

DP

- posizionale delle Chiese protestanti (Consiglio Ecumenico delle Chiese, 1983)
 - il diritto alla vita è subordinato alla qualità della vita
 - in caso deficitario, spetta ai genitori decidere il diritto di ricorrere all'aborto o meno
 - due anni dopo, non più appello al “diritto dei genitori”, ma alla libertà di coscienza e al confronto costi-benefici, partendo dalla definizione del feto come “personalità potenziale”

DP

- alcuni Movimenti pro-vita negli USA
 - posizione radicale: ritiro puro e semplice della diagnosi genetica, perché o inutile o diretta alla selezione dei feti.

DP

- apertura alla DP, ma a determinate condizioni
 - piena considerazione personalista del feto
 - anche in caso di gravi malformazioni
 - rivendicazione della piena autonomia di coscienza del genetista
 - anche di fronte alla eventualità che i genitori ricorrano all'aborto
 - diversificazione del giudizio etico in base alla differente casistica