

Caleidoscopio

Italiano



Eliana Baghino, Gaetano Magrì, Luca Nicoletti,
Gianni Novaro, Cristina Vignale, Clemente Mazzei

Stato dell'arte delle aneuploidie fetali, dall'indagine clinica prenatale alla diagnosi anatomo-patologica

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

208

... il futuro ha il cuore antico  MEDICAL SYSTEMS SpA

Società verificata e risultata
conforme alla Norma UNI EN ISO 9001:2000

Il Sistema di Gestione per la Qualità applicato alla:
Progettazione ed erogazione di corsi
di formazione in campo sanitario.
Settore EA: 37



7414/ER/04/07



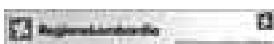
Sistema di Gestione certificato
UNI EN ISO 9001:2000
Certificato n° A2217

Restless Architect of Human Possibilities s.a.s. (R.A.H.P. sas)

..... dalla Pedagogia all'Andragogia



Educazione Continua in Medicina



Restless Architect of Human Possibilities s.a.s. (R.A.H.P.) Sede Legale Via Pietro Nenni, 6 - 07100 Sassari
Tel/Fax 079 270464; - e-mail: rahp80@yahoo.it - <http://rahp.blogspot.com/>
Sede Regione Lombardia: Via Mauro Macchi, 73 - 20124 Milano
P. IVA 01991360908

Caleidoscopio

Italiano



**Eliana Baghino, Gaetano Magrì, Luca Nicoletti,
Gianni Novaro, Cristina Vignale, Clemente Mazzei**

*UO Semplice del Dipartimento di Patologia e Medicina Trasfusionale
Imperia*

Stato dell'arte delle aneuploidie fetali, dall'indagine clinica prenatale alla diagnosi anatomo-patologica

Direttore Responsabile
Sergio Rasso

208

... il futuro ha il cuore antico  **MEDICAL SYSTEMS SpA**

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI



INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'International Committee of Medical Journal Editors. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte ovvero 100-130.000 caratteri (spazi inclusi). Si invita a dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTISPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P. 203.

2) Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre il dattiloscritto, le fotografie, una copia del testo in formato .doc oppure .rtf ed copia di grafici e figure in formato Tiff con una risoluzione di almeno 240 dpi, archiviati su CD in buste separate.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituire al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendo al trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al seguente indirizzo:

Restless Architect of Human Possibilities sas
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

Sebbene, come sottolineano gli Autori, la storia della diagnosi prenatale sia relativamente recente, le conoscenze che si sono accumulate in questi pochi anni sono state notevoli e travolgenti tanto da influenzare significativamente la storia scientifica, culturale e sociale del mondo "occidentale". Il dibattito sulla bioetica si trova così a rincorrere i progressi scientifici che rapidamente portano nuove conoscenze e problematiche rilevanti.

La diagnosi prenatale registra infatti innovative modalità nel campo della diagnostica per immagini che comprendono lo sviluppo degli ultrasuoni a tre dimensioni (3D) e l'applicazione della risonanza magnetica fetale. Centri specializzati con una considerevole esperienza nella scansione delle anomalie fetali hanno raggiunto competenza tale da permettere la individuazione di anomalie sin dalla 11-14 settimana, anche se ancora il tasso di individuazione si attesta sul 44%, inferiore al 74% registrato nel periodo medio della gestazione.

Altre esaltanti prospettive derivano dall'impiego dei microarray e delle tecnologie ad essi correlate per lo screening di massa e la diagnosi di migliaia di anomalie genetiche, e la diagnosi prenatale non invasiva utilizzando il DNA fetale presente nel plasma materno.

Tanti entusiasmanti sviluppi che devono comunque partire dalla conoscenze dello stato attuale delle tecniche oggi disponibili, illustrate in maniera molto chiara e didattica, come richiesto da questa collana, dagli Autori che bene hanno interpretato il loro ruolo.

Vediamo quindi una loro breve presentazione. Il dottor Gaetano Magri ha conseguito la laurea in Chimica pura, specialista in Biochimica Clinica presso l'Università di Siena ha quindi conseguito un Master in "Chimica Ambientale". Ottenuto il patentino di "Auditor interno del sistema qualità nel settore sanità (norma UNI EN ISO 9001: 2000; UNI EN ISO 19011: 2002). Attualmente fa parte del consiglio Regionale Ligure della SIBioC ed è iscritto all'European Communities Confederation EC4. Autore di numerose pubblicazioni (tra cui ricordiamo la monografia su Caleidoscopio sugli aspetti biochimici dell' abuso alcolico, la leishmania) ricopre l'incarico di responsabile dell'UOS per i sistemi di certificazione e qualità nel Dipartimento di Patologia e Medicina Trasfusione della stessa ASL.

La dottoressa Eliana Baghino ha conseguito la laurea in Scienze Biologiche presso l'Università degli Studi di Genova, quindi specializzata in Igiene con indirizzo di Laboratorio presso l'Università degli Studi di Genova. È stata Ricercatrice presso il centro di microscopia elettronica dell'Istituto di Igiene dell'Università di Genova e dipendente presso il laboratorio dell'Ospedale di Costarainera (USL3 Imperiese) e successivamente presso il laboratorio analisi dell'Ospedale di Imperia (USL 1 Imperiese). Ha partecipato a numerosi corsi di aggiornamento presso l'ISS. Attualmente fa parte del Consiglio Regionale Ligure della SIBioC.

Il dottor Clemente Mazzei ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Pisa e la specializzazione in Immunoematologia presso l'Università di Pisa, la specializzazione in Ematologia Generale e quella in Allergologia e Immunologia Clinica presso l'Università di Genova. Ha quindi conseguito il Certificato Europeo in Medicina Trasfusionale presso l'Università di Strasburgo. Assistente Medico poi Aiuto Medico presso il SIT Ospedale S. Corona di Pietra Ligure, è stato Direttore presso il CT dell'Ospedale di Locri (RC) ed attualmente è Direttore del SIT di Imperia oltre che Direttore del Dipartimento di Patologia Clinica e Medicina Trasfusionale Azienda USL 1 Imperiese e Professore a contratto in diverse Scuole di Specializzazione dell'Università di Genova, è autore e coautore di oltre 230 pubblicazioni.

Il dottro Gianni Novaro ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia e quindi la specializzazione in Anatomia Patologica presso l'Università degli studi di Genova. Ha seguito numerosi corsi di perfezionamento, lavora nel Servizio di Anatomia Patologica e Istocitopatologia dell'Ospedale di Imperia ed attualmente è responsabile del modulo di "Citopatologia" e come dirigente di I livello, fascia B1, responsabile di U.O. semplice.

La dottoressa Luca Nicoletti ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia ed il diploma di Specialista in Ginecologia ed Ostetricia presso l'Università di Genova. Ha seguito un corso di Perfezionamento in ecografia ostetrica, ginecologica, flussimetria e senologia, autrice di diverse pubblicazioni attualmente lavora presso l'Ospedale Civile di Imperia Reparto di Ginecologia ed Ostetricia.

La dottoressa Cristina Vignale ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia ed il diploma di specializzazione in Anatomia ed Istologia Patologica presso l'Università di Genova. Attualmente lavora presso l'USL 1 Imperiese per prestazioni specialistiche di Anatomia Patologica, presso lo stabilimento ospedaliero di Imperia. Ha partecipato a diversi congressi e corsi di aggiornamento.

Sergio Rassu

Introduzione

Come nei precedenti lavori pubblicati su questa rivista è nostra intenzione tracciare una linea di pensiero che raccoglie il contenuto della vastissima produzione bibliografica, qui di seguito riportata nei tratti più salienti, fino a ricongiungerla con la nostra esperienza. Il percorso da noi proposto parte dal materiale disponibile, attraversa le nostre recenti pubblicazioni, fino a ricongiungersi ad un' attenta valutazione dei risultati attraverso le diagnosi dell'Anatomia Patologica. Ridiscutere e sottolineare le motivazioni dei falsi negativi, o l'eccesso dei falsi positivi è un percorso virtuoso che induce a riflessioni ed ad un miglioramento continuo che non è solo patrimonio delle ISO ma di un corretto approccio alla conoscenza. Se l'espressione di una linea di pensiero è già superata nel momento stesso in cui viene discussa, la rielaborazione dei suoi contenuti sostenuta dal riesame delle varie esperienze consolida la conoscenza per i traguardi delle future generazioni.

Dr. Gaetano Magri

Etica della diagnosi Prenatale

(da Possibilità ed etica della diagnosi prenatale (1))

..... Dalle prime applicazioni in tema di diagnosi prenatale sono trascorsi più di quaranta anni. Successivamente, l'evoluzione scientifica e tecnologica ha permesso, mediante l'amniocentesi, lo studio delle cellule sospese nel liquido amniotico (amniociti) utilizzate nella determinazione del sesso fetale, nell'analisi citogenetica per la definizione delle anomalie numeriche e strutturali dei cromosomi (aneuploidie, delezioni, ecc.)

Lo sviluppo delle più recenti tecniche di genetica molecolare ha ulteriormente permesso di ampliare lo spettro delle malattie ereditarie e delle anomalie congenite diagnosticabili in epoca prenatale. Attualmente le malattie genetiche dovute sia ad alterazione genica che cromosomica, diagnosticabili in epoca prenatale, sono circa 200, e costituiscono circa il 5% di tutte le patologie ereditarie conosciute

Circa il 3% dei neonati risulta affetto da una patologia congenita: in molti casi questa può essere prevista e diagnosticata.

La diagnosi prenatale comprende quindi, un insieme di procedure che hanno lo scopo di riconoscere, od escludere, la presenza di anomalie congenite fetali. Tali procedure possono essere sostanzialmente catalogate in:

- Tecniche di diagnosi prenatale invasiva, quali l'amniocentesi, la villocentesi, la funicolocentesi ed il prelievo di tessuti fetali, che permettono di acquisire campioni biologici relativi al feto o degli annessi (amniociti, villi coriali, sangue ed altri tessuti fetali), sui quali è possibile effettuare sia l'analisi citogenetica sia studi biochimici ed infettivologici;

- Tecniche di diagnosi prenatale non invasiva, basate essenzialmente sulla diagnostica clinica di laboratorio che esprimono un giudizio probabilistico globale circa lo stato di benessere del feto.

Sulla base di tali acquisizioni, le tecniche di diagnosi prenatale permettono oggi l'identificazione di numerose patologie fetali ed in particolare:

1. *anomalie cromosomiche* - causate da alterazioni di numero (aneuploidie) o di struttura (anomalie strutturali) dei cromosomi;
2. *malattie geniche* - tra cui rientrano gli errori congeniti del metabolismo e le emoglobinopatie
3. *malformazioni congenite* - circa il 2% dei neonati è affetto da un difetto morfologico, molte delle più comuni malformazioni congenite, come i difetti del tubo neurale (anencefalia, spina bifida), la labiopalatoschisi, numerose cardiopatie congenite sono dovute ad una combinazione di fattori genetici predisponenti ed ambientali scatenanti, con un meccanismo di trasmissione che viene definito multifattoriale.

4. *infezioni fetali* - numerosi agenti infettivi (rosolia, toxoplasmosi, citomegalovirus, varicella, parvovirus B19) possono rendersi responsabili di infezioni del prodotto del concepimento ed essere causa, essi stessi, dell'insorgenza di alcune anomalie, di disfunzioni d'organo, di difetti dell'accrescimento e talora anche di morte endouterina del feto.

L'impiego routinario ed indiscriminato delle procedure di diagnosi prenatale, particolarmente di quelle invasive gravate da significativi rischi per il feto, ha sollevato nel corso degli anni numerose problematiche di natura etica e morale. Il ricorso alla diagnosi prenatale deve essere motivato da specifiche indicazioni basate su criteri suggeriti prevalentemente dalle società medicoscientifiche, in relazione al continuo aumento delle malattie ereditarie diagnosticabili in utero, congenite o acquisite, a diversa gravità e momento di insorgenza. È inoltre fondamentale un'adeguata informazione della coppia su ogni possibile conseguenza del responso diagnostico in modo tale da garantire le condizioni per una consapevole e libera scelta procreativa che tenga conto anche delle possibili implicazioni emotive, razionali ed etiche che devono essere alla base di ogni scelta che comporti riflessi su altri individui.....

Cenni storici

Nel 1984, Merkatz e coll. hanno dimostrato che nel siero delle donne i cui figli erano affetti da trisomia 21, i livelli di alfa-fetoproteina (AFP) nel secondo trimestre di gravidanza erano significativamente più bassi rispetto alla norma. Sempre nel 1984 Cukle e coll. hanno confermato queste osservazioni e hanno messo a punto un metodo per valutare congiuntamente l'età materna ed i valori sierici di AFP (indipendente dall'età materna) al fine di predire il rischio individuale di gravidanza con feto affetto da trisomia 21. Nel 1987 Canick e coll. hanno dimostrato nelle gravidanze con feto affetto da trisomia 21 una diminuzione dei livelli di estriolo non coniugato (uE3).

Poco dopo Bogart e coll. osservavano che un altro ormone placentare, la gonadotropina corionica (HCG), era alterato nel siero delle donne con feto affetto da trisomia 21: i livelli, infatti, erano molti più alti che di norma, indipendentemente dall'età materna e in maniera debolmente correlata con gli altri analiti (AFP, uE3). Nel 1988 Wald e coll. hanno messo a punto un metodo statistico per la valutazione del rischio di trisomia 21, nel secondo trimestre di gravidanza, sulla base dell'età della madre, del suo profilo biochimico (AFP, uE3, hCG) e dell'età gestazionale. A questo test di *screening* è stato assegnato il nome di **Tritest** o **Triple Test**. (2)

I rischi di patologie prenatali

Per una vita che nasce i rischi iniziano anche prima della fecondazione. Successivamente si avrà una diversa vulnerabilità in rapporto all'epoca gestazionale, dal momento che si distinguono tre periodi corrispondenti alla blastogenesi (1-15 gg), all'embriogenesi (16-72 gg) e alla maturazione e crescita fetali (73-280 gg). Si parlerà pertanto di gametopatie, blastopatie, embriopatie e fetopatie per far riferimento all'epoca d'insorgenza di determinate patologie. Sono, inoltre, a maggior rischio per carenze nutrizionali da diete incongrue, per gli effetti negativi legati ad abitudini di vita (fumo di sigaretta, ingestione di alcool, uso di droghe) e per le malattie a trasmissione sessuale. Le donne in età avanzata, oltre ad un aumentato rischio di alterazioni genetiche, presentano una maggior frequenza delle patologie connesse con la gravidanza in se come aborto, placenta previa, iposviluppo fetale, ecc.

Vanno prese in considerazione anche patologie familiari, quali il diabete e l'ipertensione, e la presenza di casi evidenti di tare genetiche. Non va sottovalutata la storia di infertilità con aborti pregressi o di gravidanze con esito infausto per morte fetale o con complicanze varie come metrorragia, ritardo di crescita fetale, minaccia di parto prematuro, gestosi, ed altro.

Le cause di rischio specifico per il feto possono essere raggruppate in genetiche, infettive, tossiche (voluttuarie o ambientali) e alcune patologie endocrine e metaboliche materne.

Cause genetiche

Il rischio nella popolazione generale per quel che riguarda i difetti congeniti rilevabili alla nascita, è pari al 3-5%. Esso sale all'8-10% se si considerano i difetti congeniti che si evidenzieranno nei primi dieci anni di vita. Le anomalie congenite possono avere una causa genetica (da alterazione del patrimonio cromatinico) ma anche non genetica (da cause ambientali).

I portatori sani di patologie genetiche potenzialmente trasmissibili si possono distinguere in due categorie:

- a) quelli che hanno un rischio riproduttivo a prescindere dal partner (donne con mutazioni X-linked, come ad es. la distrofia muscolare di Duchenne; individui portatori di un'alterazione cromosomica bilanciata, come ad es. una traslocazione reciproca; mutazioni correlate a malattie ad esordio tardivo, come la corea di Huntigton; individui con

mutazioni dominanti con penetranza variabile o incompleta, es. la distonia familiare);

- b) quelli il cui rischio si manifesta solo nel caso di unione con un partner anch'esso portatore (mutazioni autosomiche recessive, le più frequenti globalmente intese, es. l'anemia mediterranea).

Importante è sapere se vi sia o no una familiarità (già di per se condizione di rischio).

Ogni individuo è portatore sano di 6 8 mutazioni delle oltre 5.000 ad oggi identificate. Fatta eccezione per le patologie familiari, non è possibile prevedere quali mutazioni siano presenti in un determinato soggetto. Le uniche patologie per cui è proponibile, per la frequenza di manifestazione, uno screening sono la beta-talassemia, la fibrosi cistica e la malattia di Tay-Sachs (gangliosidosi).

La presenza di un'anomalia cromosomica in uno dei partner costituisce indicazione all'esecuzione di un cariotipo fetale e l'estensione dell'indagine cromosomica ai parenti di 1° ed eventualmente di 2° grado. La probabilità è di avere un bambino con anomalie cromosomiche e conseguenti problemi malformativi e/o ritardo mentale può dipendere da diversi fattori: (3, 4, 5)

- il tipo di riarrangiamento e i cromosomi coinvolti;
- il tipo di segregazione conseguente all'appaiamento dei cromosomi riarrangiati alla meiosi;
- il sesso del genitore che trasmette l'anomalia cromosomica.
- Il rischio malformativo è massimo sino alla fine del periodo embrionale (72 giorni ovvero 12 settimane compiute). Dopo quest'epoca si possono verificare alterazioni anche gravi che perchè comportano disturbi funzionali e non strutturali.

Cause infettive

Tutte le infezioni virali, soprattutto nel periodo embrionale, sono potenzialmente lesive per il feto dato che questi agenti infettivi per le loro piccolissime dimensioni passano con estrema facilità la barriera placentare e sono dotati del cosiddetto "effetto interferente", in altre parole bloccano la regolare moltiplicazione cellulare indispensabile per la formazione di organi e apparati. Fortunatamente la maggior parte dei virus non produce, almeno in apparenza, danni embrio fetali salvo alcune importanti eccezioni.

La rosolia se contratta nel primo trimestre, può dare sordità, cataratta, ritardo mentale, microcefalia, difetti cardio-vascolari, ed altro ancora. E' possibile una profilassi attraverso la vaccinazione che sarebbe opportuno effet-

tuare già prima del menarca ma che comunque è consigliata nei soggetti privi di anticorpi almeno sei mesi prima del concepimento.

Il citomegalovirus può provocare aborti spesso ripetuti oppure danni fetali che vanno dal ritardo di crescita, ai disturbi uditivi, alle sequele neurologiche permanenti fino alla morte neonatale. Non esiste in questo caso la possibilità di una profilassi vaccinale. Pare inoltre che l'aver contratto l'infezione prima della gestazione non protegga il feto in caso di reinfezione in gravidanza.

I virus erpetici di tipo 1 e 2 rappresentano un rischio serio per il feto ed il neonato anche se non è certo un effetto teratogeno. Possono essere causa di parto prematuro e infettare il feto durante il passaggio nel canale del parto al momento della nascita per cui si preferisce cesarizzare la gravida con infezione vaginale in fase florida.

Di solito sottovalutata, la varicella non dà problemi fino alla 20^a settimana. Da allora il rischio aumenta per diventare massimo in epoca prenatale. Se il feto contrae l'infezione nell'imminenza del parto e questa non si esaurisce prima della nascita vi possono essere serie conseguenze sino alla morte neonatale.

Nel cosiddetto "complesso Torch" parte di rilievo occupa la toxoplasmosi, un'infestazione legata ad un protozoo che l'uomo ha in comune con il gatto, in quanto esso svolge il suo ciclo vitale parte nell'uno e parte nell'altro. Se contratta dall'adulto non dà alcuna conseguenza o sintomatologia e non presenta nessuna pericolosità. La prima infezione in gravidanza invece comporta la possibilità di passaggio transplacentare del parassita, con localizzazione preferenziale nel cervello fetale. Qui il toxoplasma forma delle cisti che poi calcificano, risultandone un danno irreversibile per la funzione cui una determinata zona è preposta. Nella maggioranza dei feti colpiti si osserva ritardo mentale e/o grossi disturbi della vista, mentre nel 12% dei casi si ha morte perinatale. Reinfezioni in soggetti immuni non comportano alcun rischio per il feto protetto dagli anticorpi materni.

Problema sempre più diffuso è quello delle epatiti virali, di tipo B e C in particolare. Non di rado la donna scopre di esserne affetta proprio in gravidanza. Non se ne conoscono al momento potenzialità teratogene. La vaccinazione neonatale dei figli di madri affette da epatite B mira a proteggerli dalle conseguenze più tragiche che nel tempo l'infezione potrebbe produrre, la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma.

Tra le infezioni batteriche va ricordata la sifilide, attualmente in verità piuttosto rara nella nostra realtà, che interessa seriamente il feto fino a costituirne causa di morte. Non a caso nella reazione di Wassermann originale, usata in laboratorio per diagnosticare la malattia, l'antigene era rappresentato da estratto di fegato di feto ereditario che risulta particolarmente ricco in treponemi, i germi responsabili della malattia stessa.

Anche lo streptococco beta emolitico, batterio che non è raro trovare in

vagina, può provocare infezioni delle vie urinarie materne, ritardo di crescita fetale e causare un avvio prematuro del travaglio di parto. Per tal motivo si consiglia di ricercarlo routinariamente mediante tampone vaginale a partire dalla 20^a settimana.

La clamidia, infezione genitale il più delle volte asintomatica, può dare al feto congiuntiviti, infezioni dell'orecchio medio, polmoniti interstiziali. (6)

In gravidanza può costituire rischio infettivo anche il lavoro nei caseifici per il pericolo di venire a contatto con il batterio responsabile della brucellosi, malattia a localizzazione nel reticolo-endotelio di non facile cura.

L'infezione più seria resta, in ogni caso, quella da virus dell'immuno-deficienza, responsabile dell'AIDS (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome). La trasmissione verticale al feto da madre sieropositiva si verifica con una frequenza quasi quattro volte maggiore rispetto al virus dell'epatite B. Il passaggio transplacentare si ha nel 30% delle gravide affette, condizionato dalla carica virale, dallo stato immunologico materno, da eventuali terapie in corso.

Cause tossiche

L'assunzione di alcool espone la gravida ad un maggior rischio malformativo, che appare proporzionale alla quantità ingerita. L'alcool diventa pericoloso se si supera il limite di 2,2 gr di alcool/kg/die. In questi casi si manifesta quella sindrome particolare, nota proprio come "sindrome alcolica fetale", contraddistinta da iposviluppo fetale, ritardo mentale, difficoltà di attenzione e disturbi comportamentali. Tale sindrome ha un'incidenza che va dal 2 all'8% tra le madri forti bevitrici. Ma va ricordato che anche consumi moderatamente alti possono provocare gravi deficit intellettivi e comportamentali, etichettati come ARND (Alcol Related Neurodevelopmental Disorders).

Al fumo di sigaretta sono collegati aborto, ritardo di crescita e minaccia di parto prematuro. Non è stata evidenziata una relazione con eventi malformativi. I neonati sarebbero più soggetti a morte in culla. Nei bambini si osserva ritardo intellettivo. L'effetto è correlato al numero di sigarette giornaliere. Sebbene sia consigliabile smettere di fumare appena ci si accorge della gravidanza, secondo studi statunitensi di qualche anno fa non si dovrebbero almeno superare le 400 sigarette nei nove mesi. Anche il fumo passivo comporterebbe analoghi rischi anche se ridotti.

La caffeina attraversa facilmente la barriera placentare. La sua metabolizzazione è ridotta e l'emivita ne risulta aumentata, in modo particolare nell'ultimo trimestre. Non esistono evidenze di effetti teratogeni da caffeina se assunta in quantità moderata (una - due tazze al giorno). Dosaggi alti, supe-

riori a 300 mg/die (quattro - cinque tazze al giorno) potrebbero essere messi in relazione con aborti spontanei, problemi comportamentali e basso peso alla nascita. E' consigliabile comunque ridurre il consumo di caffè in gravidanza per gli effetti neurofisiologici e cardiovascolari sul feto poiché il nascituro ha una ridotta capacità di eliminazione della caffeina.

Tra le droghe, gli oppiacei non hanno effetti teratogeni, possono dare ritardo di crescita, parto prematuro e più frequenti difficoltà respiratorie alla nascita, pur verificandosi una minor incidenza di malattia da membrane ialine oltre a minori possibilità di sviluppare ittero grazie ad una migliore maturazione epatica. L'eroina, alcaloide dell'oppio, passa il filtro placentare e permea i tessuti fetali in breve tempo. Viene escreta, dopo essere stata metabolizzata in morfina, attraverso il rene fetale, ma non attraversa la placenta in senso inverso, concentrandosi nel liquido amniotico.

La cocaina oltre ad esplicare una potente azione di stimolo sul sistema nervoso fetale è dotata di proprietà vasoattive capaci di provocare problemi specifici al feto attraverso un danno placentare o tramite azione diretta sui vasi fetali con dimostrati effetti teratogeni a carico di vari organi. Anche l'uso sporadico sarebbe legato ad una maggior incidenza di aborto spontaneo, parto prematuro, ritardo di crescita, distacco di placenta ed ipertensione materna. Nelle ultime settimane di gravidanza si osserva un'alterazione dell'organizzazione degli stati comportamentali fetali che perdura per alcuni mesi dopo la nascita. Dopo qualche giorno dal parto i neonati presentano i classici segni da deprivazione (irritabilità, tremori, ipertonìa muscolare, irrequietezza). I bambini più grandi presentano ridotte capacità relazionali, maggior aggressività e una più bassa reattività agli stimoli ambientali.

Il derivato attivo della marijuana, il delta-9-tetraidrocannabinolo, provoca depressione del ritmo cardiaco e alterazioni elettroencefalografiche nel feto. Inoltre sarebbe responsabile di ritardo di crescita, malformazioni, alterazioni del ritmo sonno veglia, iperreflessia, tremori e disturbi del linguaggio. Eppure secondo uno studio a doppio cieco effettuato in Jamaica la marijuana non produce effetti nocivi, anzi fa bene alla gravida aumentando l'appetito e riducendo la nausea ed anche i neonati sembrano non risentirne.

Le anfetamine raggiungono rapidamente il feto, paiono associate a malformazioni, specie palatoschisi, e sono responsabili di ritardo di crescita. Non è certo l'effetto dell' LSD che sperimentalmente ad alte dosi e solo in alcune specie animali dà malformazioni.

Per quanto riguarda i farmaci, non di rado ci si imbatte in due atteggiamenti completamente all'opposto delle gravide: alcune mostrano una forte riluttanza ad assumerli nel timore di danneggiare il feto, altre li usano con eccessiva disinvoltura senza pensare a possibili conseguenze.

Quando occorre, molti farmaci possono essere adoperati con tranquillità, sempre che siano prescritti dallo specialista che valuta di volta in volta la necessità della terapia, l'efficacia della stessa, gli effetti indesiderati su madre

e feto in quel momento della gestazione. In casi particolari, anche in presenza di dubbi su un potenziale danno fetale, alcuni farmaci vanno somministrati se il rapporto rischi/benefici è chiaramente favorevole. Analogamente della maggior parte dei farmaci non sono tuttora noti gli effetti sul feto. Di alcuni si sa il danno prodotto, come la focomelia (agenesia delle ossa lunghe degli arti) da talidomide o l'effetto teratogeno degli antiblastici. Per questo motivo, si consiglia di evitare per quanto possibile l'assunzione di qualsiasi sostanza e soprattutto di non ricorrere all'autoprescrizione..

Molte sostanze chimiche industriali e vari inquinanti ambientali ogni giorno vengono a contatto con la gravida attraverso le vie più diverse, spesso sul posto di lavoro. E' certo che alcune di esse hanno un effetto teratogeno sul feto.

L'esposizione ai solventi organici, largamente usati in campo industriale e sanitario, è causa di malformazioni cardiache, del sistema nervoso, della laringe, dell'apparato urinario. Il cadmio può indurre aborto spontaneo e nefrotossicità per esposizione cronica. Il piombo ed il mercurio sono tra i tossici ambientali più diffusi e pericolosi. Sono noti gli effetti teratogeni del pesce inquinato da mercurio industriale nella baia giapponese di Minamata e degli antiparassitari al mercurio in Iraq. Recentemente è stato riportato dalla stampa un aumento della percentuale di neonati malformati a Priolo, zona siciliana ad alta concentrazione industriale. (7)

Una maggior frequenza di malformazioni è stata anche notata nei figli delle parrucchiere legata con tutta probabilità alla manipolazione dei coloranti. Un motivo di più per sconsigliare alle gravide di sottoporsi a tinture.

Vi è anche un rischio, da radiazioni ionizzanti, ma solo per dosi altissime (5000 7000 cGy) adoperate per motivi terapeutici, mentre non costituiscono un pericolo quelle molto più basse (< 5 cGy) della diagnostica radiologica.

Diabete e gestosi

Anche alcune malattie metaboliche materne possono costituire un rischio per il feto. Il diabete insulino-dipendente non adeguatamente trattato provoca vari tipi di malformazioni, morte improvvisa in utero, esagerato accrescimento fetale cui si correlano distocie del parto, ipoglicemia e distress respiratorio nel neonato. L'ipertensione determina un ritardo di crescita fetale e la possibilità di distacco della placenta con morte intrauterina. Per la prevenzione delle complicanze pia gravi (eclampsia) spesso è necessario anticipare il parto con tutti i problemi connessi alla gestione di un neonato immaturo. (8,9)

Eziologia dell'aborto, cause genetiche, “aborto ricorrente”

Esiste un'eziologia abortiva legata a cause genetiche, dove si ripresenta una patologia di aborto ricorrente. L'incidenza di anomalie cromosomiche nell'aborto variano tra il 40 ed il 64% dei casi. La distribuzione percentuale di tali anomalie vede al primo posto le trisomie autosomiche (52% circa) seguite dal 19% di monosomie del cromosoma X (45,X0), dal 22% di poliploidie (di cui il 16% di triploidie), dal 4,4% di tetraploidie, dal 7% di aberrazioni strutturali e dall'8% di mosaicismi o monosomie autosomiche.

Per quanto riguarda le trisomie, ne possono essere coinvolte tutte le coppie di cromosomi, eccezion fatta per l'1, 11 ed il 19. La trisomia 16 è quella che si riscontra più frequentemente nel prodotto abortivo; essa rappresenta circa il 30% di tutte le trisomie.

La frequenza delle trisomie è generalmente associata all'età materna avanzata. Si ritiene che gli ovociti, a lungo bloccati nel processo meiotico, sono suscettibili ai riarrangiamenti esogeni determinati dalle proteine citoplasmatiche.

Per quel che riguarda l'aborto spontaneo molto precoce è stato osservato che la causa genetica è presente fino al 60-90% dei casi ed è strettamente correlata all'età materna avanzata.

I meccanismi responsabili delle perdite fetali ricorrenti, legate alle anomalie cromosomiche nelle donne giovani, rimangono ad oggi del tutto sconosciuti. Una ipotesi verosimile è che alcune mutazioni nei geni delle proteine della meiosi possano causare tali perdite.

Il 50% delle aberrazioni strutturali risulta ereditato da un genitore portatore di riarrangiamento strutturale bilanciato.

Per ciò che concerne le coppie con aborto la prevalenza di un genitore portatore di riarrangiamento bilanciato, quali le traslocazioni reciproche e robertsoniana e l'inversione, è stimata intorno al 3-5% con una diretta proporzionalità, apparentemente significativa, tra il numero di aborti spontanei e la frequenza di riarrangiamenti cromosomici parentali.

In alcuni studi, condotti sui prodotti abortivi di coppie con due o più aborti, la frequenza delle traslocazioni reciproche, robertsoniane e inversioni, risulta rispettivamente 15, 6 e 26 volte più alta se paragonata a quella riscontrata nei nati vivi. Nelle coppie con aborto ricorrente la combinazione dell'ereditarietà del difetto strutturale cromosomico, non correlato all'aneuploidia materna spontanea associata all'età, dovrebbe determinare una percentuale di aborto precoce in oltre il 50% dei casi.

Per queste coppie si consiglia il ricorso alla diagnosi prenatale in considerazione del rischio per assetti cromosomici sbilanciati che possono causare aborti ripetuti o nascita di prodotti del concepimento con gravi problemi (malformazioni multiple e/o ritardo psicomotorio).

Il progresso che si sta aprendo negli studi di genetica molecolare introduce un nuovo capitolo nell'eziopatogenesi dell'aborto spontaneo: non sono ancora disponibili dati definitivi, ma alcuni meccanismi quali la disomia uniparentale, "l'imprinting" genomico, le anomalie monogeniche e soprattutto le alterazioni di inattivazione casuale del cromosoma X, assumeranno probabilmente un ruolo importante nella definizione eziopatogenetica di una quota ancora inspiegata di insuccessi gravidici ricorrenti. Studi molto recenti di analisi molecolare suggeriscono una forte associazione della così detta "skewed"/inattivazione del cromosoma X con la poliabortività; in un 14% delle donne con aborti ricorrenti è stata riportata la presenza di una "skewed"/inattivazione dell'X. Ciò suggerisce che tali pazienti sono portatrici di un tratto recessivo che determina aborto selettivo dei maschi concepiti.

In conclusione, si ritiene opportuno che la consulenza alla coppia possa includere l'analisi del cariotipo, infatti per molti studiosi, sarebbe opportuno effettuare sempre tale indagine, che consente di verificare l'eventuale presenza di una causa genetica che porterebbe all'insuccesso della fecondazione o a eventuali terapie intraprese, ad esempio per la presenza della sindrome da antifosfolipidi. La coppia può così affrontare la gravidanza con una conoscenza più approfondita ed in modo più consapevole. (10)

Raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in materia di Procreazione Medicalmente Assistita “trasmissione di malattie genetiche”

Raccomandazioni: I partecipanti al convegno sono d'accordo sulle seguenti raccomandazioni che sono raggruppate sotto i vari argomenti che sono stati discussi. Mentre in alcuni casi è evidente a chi le raccomandazioni sono dirette, alcune di esse specificano il gruppo o l'entità da cui ci si aspettano le azioni appropriate.

b) Metodi e criteri di selezione degli embrioni.

Articoli:

- Coltura, analisi, selezione e trasferimento dell'embrione (Gayle Jones et al)
- Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD) (Luca Gianaroli et al)

A seguito della fertilizzazione, lo zigote deve maturare ad uno stadio adatto all'impianto uterino. Questo processo (che coinvolge la transizione da zigote a morula e quindi a blastocisti) normalmente avviene nelle tube di Fallopio e nell'utero, ma può essere indotto in laboratorio. Questo processo *in vitro* dello sviluppo embrionale, denominato coltura embrionale, è diventato un insieme altamente sofisticato di procedure di laboratorio, che coinvolgono terreni e condizioni di coltura, selezione dell'embrione per il transfer, tecniche e tempi del transfer, analisi della recettività endometriale e supporto della fase luteale nel periodo post-impianto. Nessuna di queste procedure è stata pienamente ottimizzata ed esse sono sotto costante affinamento e miglioramento.

La trasmissione di malattie genetiche resta un grosso problema nella medicina della riproduzione. Fino a poco tempo fa, le coppie venivano analizzate principalmente attraverso l'età della madre o la storia clinica della famiglia. Procedure invasive, come l'amniocentesi o il prelievo di villi coriali sono state usate in modo estensivo nella popolazione ad alto rischio. Comunque la scoperta di una anomalia genetica implica che una donna prenda la decisione di portare a termine o meno la gravidanza. In molti paesi questo non è possibile. La PGD fornisce la possibilità di analizzare l'embrione per malattie cromosomiche e genetiche prima dell'impianto; se tali anomalie sono scoperte non si procede al trasferimento dell'embrione. La PGD è adesso una tecnica provata per la ricerca delle anomalie genetiche e cromo-

somiche negli embrioni prima dell'impianto e può essere usata per la ricerca di malattie cromosomiche o monogeniche nelle coppie ad alto rischio.

Raccomandazioni:

- 1) Deve essere stabilito e raffinato l'ambiente ottimale per la cultura *in vitro* e deve essere testato da processi controllati randomizzati con sufficiente forza.
- 2) E' necessaria una ricerca per determinare lo stadio di clivaggio dello zigote o della blastocisti che sia ottimale per il trapianto in termini di gravidanza.
- 3) devono essere meglio definiti i criteri per la recettività uterina in relazione all'impianto e alla continuazione della gravidanza. Devono essere sviluppati criteri più specifici per predire il potenziale di sviluppo dell'embrione.
- 4) E' necessaria una ricerca sulla morfologia dell'embrione e sulla percentuale di crescita includendo:
 - a) la regolazione del ciclo della cellula nell'embrione pre-impianto;
 - b) l'eziologia della frammentazione delle cellule nell'embrione pre-impianto;
 - c) la determinazione del ruolo della polarità citoplasmatica e nucleare nella vitalità dell'embrione pre-impianto;
 - d) la relazione fra la vitalità dell'embrione con i parametri follicolari e ovocitari sia entro un ciclo ovulatorio che fra ciclo e paziente.
- 5) Ulteriori ricerche sono necessarie sulla sensibilità, specificità e valore predittivo della PGD da sola per la ricerca delle aneuploidie. Al momento, l'amniocentesi o il prelievo di vili coriali sono raccomandati dopo la PGD.
- 6) Devono essere sviluppate tecniche per lo screening simultaneo delle malattie monogeniche fetali e le aneuploidie cromosomiche usando markers multipli..... (11)

Epidemiologia

La sindrome di Down (trisomia del cromosoma 21) è la più comune causa di ritardo mentale ed è frequentemente associata ad altre anomalie congenite, soprattutto a carico dell'apparato cardiaco e gastrointestinale. Nove bambini su dieci sopravvivono oltre il primo anno e circa la metà dei soggetti raggiunge il sessantesimo anno di vita. Il rischio di occorrenza di questa anomalia cromosomica aumenta con l'aumentare dell'età materna, passando da una prevalenza di 1 su 1600 nati da donne di 20 anni a 1 su 350 a 35 anni, per cui il numero di casi attesi, in una data popolazione, è in relazione alla proporzione di gravidanze nelle donne di diverse età. Come metodo per la diagnosi prenatale delle anomalie cromosomiche si è diffusa, a partire dal 1969, anno in cui fu effettuata per la prima volta, l'amniocentesi. Questa pratica, come altre metodiche quali il prelievo dei villi coriali e del sangue fetale, è gravata da un certo rischio di aborto ed è costosa. Per questi motivi è stata tradizionalmente riservata alle gravidanze con fattori anamnesticci di rischio (ad es. precedenti figli affetti da anomalie cromosomiche) e alle donne di età avanzata che, come precedentemente detto, hanno un elevato rischio relativo di anomalie cromosomiche nel prodotto del concepimento.

La diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale (DP) è un complesso di indagini strumentali e di laboratorio che permettono di monitorizzare il benessere del concepito lungo tutto l'arco della gravidanza.

La DP deve essere preceduta e, ove è necessario seguita, dalla consulenza genetica, che è finalizzata tra l'altro ad offrire gli elementi utili a valutare il rapporto rischi-benefici, nell'interesse della madre e del feto. Infatti la consulenza genetica che precede la diagnosi prenatale è uno dei momenti più importanti di tutto il servizio, l'unico in cui viene dato all'utente la possibilità di conoscere i vantaggi e i limiti dell'intervento al quale si sottoporrà.

Le tecniche ostetriche utilizzate per la diagnosi prenatale vengono tradizionalmente suddivise in non invasive (ecografia) ed invasive (tutte le tecniche usate per acquisire i tessuti fetali). L'ecografia è innocua per la madre e per il feto. La sua utilizzazione è finalizzata a definire con elevata precisione l'epoca della gravidanza e a valutare la regolarità dello sviluppo fetale ed il suo benessere. Inoltre consente di riconoscere malformazioni e la loro indivi-

duazione costituisce una indicazione allo studio del cariotipo fetale. Infine l'ecografia è uno strumento di supporto a tutte le tecniche per l'acquisizione dei tessuti fetali.

Test di screening non invasivi

Bi Test o Duo Test

Il bi test è un esame di screening statistico che utilizza una tecnica combinata: la rilevazione della translucenza nucale (NT) associata al dosaggio di due sostanze (da cui il nome bi test) presenti nel circolo materno: Free- β -hCG (frazione libera della gonadotropina corionica) e PAPP-A (proteina A plasmatica associata alla gravidanza).

Associando alla rilevazione della NT il dosaggio plasmatico di Free- β -hCG e PAPP-A; si tratta di un semplice prelievo di pochi ml di sangue materno, si elabora un calcolo di rischio la cui sensibilità si avvicina al 90% e i falsi positivi si riducono ulteriormente (3-5%). L'epoca gestazionale in cui l'esame è consentito è naturalmente sovrapponibile all'epoca di rilevazione della NT di cui si è già detto. La sensibilità giunge al 92% se si associa alla NT anche la più recente tecnica di individuazione della presenza dell'osso nasale del feto, NB -nasal bone- che, dalla 11^a alla 14^a settimana viene a mancare nel 70% dei feti affetti da trisomia con una drastica riduzione dei falsi positivi al 3% (i dati statistici riportati sono quelli indicati dalla Fetal Medicine Foundation di Londra). Il calcolo del rischio statistico viene effettuato da software che prendono in considerazione la variabilità soggettiva materna e fetale per epoca gestazionale, età materna, numero di precedenti gravidanze interrotte o portate a termine, razza, peso corporeo, abitudine al fumo, tendenza alla minaccia d'aborto con sanguinamento o terapie ormonali per ovviarlo, positività anamnestica per precedenti figli con anomalie cromosomiche, presenza di diabete.

Tri Test

Il tri test non può essere effettuato prima della quindicesima settimana di gravidanza. Anche questo esame si attua con tecnica combinata: ecografia fetale e dosaggio sierico di tre analiti materni (da cui il nome tri-test). La rilevazione ecografica è semplice, rapida e non si ricerca sul feto, come nel bi test, un fattore morfologico che correla con un rischio statistico aumentato per aneuploidie. L'ecografia si effettua per la sola rilevazione di parametri biometrici fetali come il diametro biparietale (BPD) utili a datare, con buona attendibilità, l'epoca gestazionale. L'esatta valutazione di quest'ultima diventa importante per la stretta correlazione esistente con le curve dei range di normalità delle tre sostanze che si vanno a dosare su siero di sangue mater-

no con un semplice prelievo: l'alfa-feto-proteina (AFP), l'estriolo non coniugato (uE_3) e la gonadotropina corionica (hCG). La valutazione combinata di questi tre analiti e (come nel bi test) di altri parametri (età materna, peso etc.) consente di individuare le donne con rischio statistico aumentato di partorire un feto affetto da difetti di chiusura del tubo neurale (NTD, spina bifida), da trisomia 21 o da trisomia 18. (12, 13, 14)

I NTD sono malformazioni congenite del sistema nervoso centrale dovute a difetti di chiusura del tubo neurale (colonna vertebrale) che danno esito a diversi gradi di gravità di handicap correlati all'entità e all'altezza del difetto di chiusura del tubo neurale e alla riuscita della correzione chirurgica delle alterazioni che questi comportano. Queste anomalie si determinano molto precocemente nella fase embriogenetica del feto ed è ormai dato consolidato che, la diminuzione dell'incidenza della patologia, è diminuita dall'assunzione di vitamine quali i folati, specie se assunti dalla madre, oltre che nel primo trimestre di gravidanza, anche qualche mese prima del concepimento. Diventa inoltre importante dire, a proposito dello screening dei NTD che, se si effettua solo il bi test, diventa essenziale dosare l'alfa-feto-proteina alla 15-16^a settimana di gravidanza se, in questo periodo, non si effettua un controllo ecografico accurato della colonna vertebrale seguito da un controllo ecografico successivo attorno alla 20^a settimana (ecografia morfo-strutturale di 2° livello). Va detto che, anche col dosaggio della AFP, i falsi positivi per NTD non mancano; meno frequenti sono i falsi negativi nello studio della morfologia fetale se l'esame viene condotto da personale qualificato.

Una madre si considera a rischio aumentato di avere un feto affetto da NTD quando nel suo siero vengano riscontrati valori delle MoM calcolato o di AFP superiori di 2.5 "multipli della mediana" (MoM) calcolata sui valori di feti normali.

Anche il tri test presenta falsi negativi (feti affetti da trisomia 21 o 18 che non vengono individuati) e falsi positivi (feti sani che vengono indicati dal test a rischio di essere malati). Il tri test è in grado di individuare solo 2 su 3 feti affetti da sindrome di Down e 3 su 4 con trisomia 18; i falsi positivi arrivano all'8.5%: su 100 donne con feto cromosomicamente normale, 8 o 9 vengono quindi inviate all'amniocentesi. (Benn PA e coll, Prenatal Diagnosis, 2001)

Marcatori Strumentali

Ecografia "GENETICA"

L'ecografia "genetica" costituisce attualmente parte integrante di quell'esame ecografico definito come ecografia morfologica o strutturale. In considerazione dell'epoca gestazionale inoltrata (20-22 settimane), necessaria per la corretta esecuzione e per la relativa completezza dell'esame, si evince che

l'ecografia genetica non può sicuramente costituire un metodo di screening elettivo per la valutazione di un aumento del rischio per anomalie genetiche; diventa comunque utile, laddove i campanelli di allarme delle metodiche di prima istanza (bi test, tri test) dovessero aver fallito (falsi negativi) o nei casi in cui la gestante non avesse avuto modo di sottoporvisi.

E' un esame che va condotto con ecografi di fascia medio-alta di recente generazione e il tempo necessario all'esecuzione corretta dell'esame varia da un minimo di 15 minuti a più di 1 ora.

La presenza di anomalie strutturali, come indicatori di aumentato rischio statistico per sindrome di Down o altre anomalie cromosomiche, soprattutto se presenti in associazione tra loro, costituisce una accettata indicazione alla diagnosi prenatale invasiva (amniocentesi).

Traslucenza nucale (TN)

La translucenza nucale (TN) è uno spazio anecogeno (non riflette gli ultrasuoni) che si evidenzia nella regione posteriore del collo fetale attorno alla 12^a settimana di gravidanza. L'aumento della TN può essere determinato da diverse ragioni: da anomalie cardiache e/o dei grossi vasi, da aumento della pressione endotoracica (per es. da ernia diaframmatica) e da displasie scheletriche, da anomalo o ritardato sviluppo dei vasi linfatici, da alterata composizione del tessuto connettivo. Valori di TN superiori al 95°- 99° percentile sono indicativi di cardiopatie congenite con una sensibilità rispettivamente del 56-40% e falsi positivi del 5-1%, quindi la valutazione della TN è utile anche quale test di screening per l'indicazione ad un'accurata ecocardiografia fetale precoce (dalla 16^a settimana con controllo successivo a 21-24 settimane). Inoltre l'aumento dello spessore della TN è spesso associato ad anomalie cromosomiche.

La misurazione della TN si effettua mediante esame ecografico del feto svolto verso la fine del terzo mese di gravidanza. Costituisce un parametro statistico di grande attendibilità con l'82% di sensibilità (capace di individuare 82 feti su 100 affetti da aneuploidie quali la trisomia 21 o la trisomia 18). I falsi positivi sono circa l'8% (8 feti sani su 100 vengono individuati come malati).

La misurazione della translucenza nucale richiede l'utilizzo di ecografi di medio-alto livello e di ultima generazione, utilizzati da personale adeguatamente addestrato. La determinazione della tecnica di misurazione della TN è stata standardizzata dalla Fetal Medicine Foundation (FMF) di Londra.

La lunghezza del feto (CRL) deve essere compresa tra i 38 e gli 84 mm, misure che corrispondono ad un'epoca di amenorrea (calcolata dal primo giorno dell'ultima mestruazione) che varia da un minimo di 10 settimane + 3 giorni ad un massimo di 13 settimane + 6 giorni.

Per la rilevazione della TN è indispensabile che i parametri e gli accorgi-

menti imposti dalla FMF vengano rispettati ed effettuati da personale specializzato in modo che la valutazione dell'aumento del rischio possa essere standardizzata, precisa e quindi attendibile. La scansione ecografica del feto deve essere effettuata in senso longitudinale e con il volto e il torace rivolti alla sonda (scansione sagittale) e l'immagine sul monitor (che includa esclusivamente cranio e torace) deve occupare almeno i tre quarti dello schermo, mentre la posizione della testa deve essere neutrale rispetto all'asse fetale (né flessa, né estesa); il dorso fetale deve inoltre essere separato dalla membrana amniotica poiché quest'ultima, potrebbe indurre in errori di rilevazione della TN. Devono essere effettuate almeno tre rilevazioni e, per il calcolo statistico, si utilizza la maggiore (quella statisticamente peggiorativa, la più "pessimista" per il calcolo del rischio).

Come si può intuire, la corretta combinazione di questi eventi, ottenuta quasi sempre a feto in movimento, non è facilmente ottenibile e pertanto l'esame può, talvolta, durare più di 30-45 minuti.

La TN misurata con la tecnica standardizzata dalla FMF, valutata come calcolo di rischio statistico in associazione con l'età materna, mantenendo come soglia 1/300 (un feto malato su 300), ha una sensibilità verso la trisomia 21 dell'82% (su 100 feti malati se ne individuano 82). I falsi positivi con questa metodica superano l'8% (su cento esami effettuati su feti sani, 8 risultano falsamente portatori di anomalia genetica) (15,16,17)

Test di screening invasivi

La **diagnosi prenatale citogenetica** utilizza principalmente tre tecniche:

- o La biopsia dei villi coriali
- o L'amniocentesi
- o La funicolocentesi

La villocentesi

La biopsia dei villi coriali consiste nel prelievo di tessuto placentare (villi coriali) tra la 11a e la 13a settimana di gestazione. In un primo tempo la villocentesi fu applicata a partire dall'ottava settimana di gestazione. Successivamente si scoprì che il prelievo precoce dei villi era causa di malformazione a carico degli arti superiori ed inferiori del feto. Per questo motivo attualmente la villocentesi viene praticata sempre dopo la decima settimana di gravidanza. In questo periodo infatti è possibile reperire metafasi che consentono la determinazione del cariotipo fetale.

Come tutte le altre tecniche di diagnosi prenatali di tipo invasivo, prevede dei rischi di aborto post prelievo che in questo caso sono pari al 2%.

E' eseguita ambulatorialmente sotto controllo ecografico in tempo reale.

La biopsia dei villi coriali è eseguita per via vagino-cervicale o addominale. Questa ultima è quella oggi maggiormente utilizzata.

La placenta è l'organo fetale preposto allo scambio dei materiali nutritivi ed alla ossigenazione del feto tra la circolazione fetale e quella materna. Essa si forma durante l'embriogenesi allo stadio di blastocisti, in cui la morula si cava con la formazione del polo embrionale interno e le cellule esterne di rivestimento che formeranno in seguito i villi coriali. Pertanto lo studio citogenetico dei villi coriali equivale allo studio citogenetico del feto, tranne qualche eccezione.

E' stata infatti dimostrata la possibilità di:

1) Placenta con cariotipo normale e feto con cariotipo patologico

2) Placenta con cariotipo patologico e feto con cariotipo normale

questo a causa di un mosaicismo cromosomico con la linea patologica presente solo nei tessuti fetali o solo nella placenta.

Il **vantaggio** di tale tecnica è pertanto:

o La precocità dell'esame

Gli **svantaggi** sono:

o Un rischio abbastanza alto (2%) di aborto post-prelievo

o Una certa percentuale di falsi positivi e di fasi negativi

La villocentesi è pertanto oggi eseguita principalmente per la diagnosi prenatale delle malattie geniche, mediante analisi del DNA fetale.

L'esame citogenetico prenatale per la diagnosi delle malattie cromosomiche è invece eseguito mediante l'amniocentesi.

L'amniocentesi

L'amniocentesi consiste nel prelievo di liquido amniotico nel secondo trimestre di gravidanza tra la 16a e la 18a settimana di gestazione. Come tutte le altre tecniche di diagnosi prenatale prevede dei rischi di aborto post-prelievo che in questo caso è pari allo 0.5%.

E' eseguita ambulatorialmente sotto controllo ecografico in tempo reale, mediante l'introduzione per via transaddominale di un ago molto sottile ed abbastanza lungo che, appunto sotto controllo ecografico, raggiunge la cavità amniotica. Normalmente si sceglie per il prelievo una parte della cavità amniotica dove non sono presenti parti fetali. Con l'ausilio di questa siringa si aspirano circa 20 ml di liquido amniotico.

Il liquido amniotico ha un colore giallo paglierino e contiene cellule fetali che desquamano dalla cute e dalle mucose fetali.

Queste cellule vengono separate in laboratorio, mediante centrifugazione, e separate dalla parte non corpuscolata (priva di cellule) del liquido amniotico. Sulla parte liquida non corpuscolata del liquido amniotico si esegue di norma il dosaggio dell'alfa fetoproteina, la più rappresentativa proteina del circolo fetale.

In caso di difetti del tubo neurale (anencefalia, spina bifida) l'alfa-feto-proteina sul liquido amniotico risulta essere elevata per la presenza di una discontinuità della cute fetale ed esposizione diretta dei vasi sanguigni.

La parte corpuscolata cellulare è invece seminata, in presenza di un particolare terreno di coltura, in piccole capsule di petri o in fiasca per le colture cellulari. Le cellule del liquido amniotico, infatti, in presenza di adeguate sostanze nutritive e di una temperatura di 37°C sono in grado di attaccarsi al supporto di plastica e di crescere formando dei monostrati cellulari. Il terreno di coltura è normalmente costituito da sali minerali, amminoacidi, zuccheri e fattori di crescita. Il terreno di coltura viene rinnovato periodicamente mentre l'accrescimento cellulare è controllato all'invertoscopio, un vero e proprio microscopio rovesciato che permette di osservare le cellule attaccate alle capsule di petri o alle fiasche.

Dopo 8-9 giorni di crescita cellulare, le cellule adese al supporto di vetro contenute all'interno delle capsule di petri, sono processate per l'analisi cromosomica. Alle colture cellulari è infatti aggiunta una sostanza, colcemid, che blocca le cellule in una particolare fase del ciclo cellulare: metafase.

Solo in metafase infatti i cromosomi sono visibili come bastoncini costituiti da due cromatidi tenuti insieme dal centromero.

Trascorsa l'esposizione al colcemid, di solito 1-2 ore, le cellule sono trattate con soluzione ipotonica che permette il rigonfiamento cellulare per un migliore sparpagliamento dei cromosomi, seguito da trattamenti con acidi ed alcoli per il fissaggio dei cromosomi.

Al termine di questo processo i vetrini sono controllati al microscopio a contrasto di fase che permette di vedere i cromosomi senza alcuna colorazione.

Dopo un'asciugatura dei vetrini in stufa a 56°C, si procede con le tecniche di bandeggio che permetteranno di vedere un'alternarsi di bande chiare e di bande scure lungo il cromosoma, rendendo possibile una classificazione dello stesso mediante un numero o la lettera X o Y, in caso di cromosomi sessuali. La tecnica di bandeggio utilizzata di routine è la GTG (bande G ottenute mediante tripsina e colorazione Giemsa).

I problemi diagnostici legati all'amniocentesi sono quelli del mosaicismo cellulare e della contaminazione con cellule materne. Nel primo caso è infatti possibile che un basso mosaicismo non venga diagnosticato, nel secondo caso è possibile che i cromosomi studiati non siano quelli del feto, ma quelli materni. Comunque l'errore diagnostico è molto basso ed è pari al 3/1000 casi.

Sebbene ci siano questi rischi e incertezze, l'amniocentesi può essere considerata a giusta ragione una analisi sicura che consente la diagnosi precoce di molte anomalie cromosomiche nel feto. (18,19,20)

Le condizioni in cui si consiglia l'amniocentesi sono:

- o Età materna avanzata in genere superiore ai 35 anni
- o Precedente nascita di un bimbo con patologia cromosomica

- o Rimaneggiamento cromosomico bilanciato nei genitori
- o Difetti del tubo neurale (spina bifida, anencefalia, etc.). I difetti del tubo neurale e di chiusura della parete addominale possono essere diagnosticati attraverso il dosaggio dell'alfafetoproteina nel liquido amniotico e soprattutto mediante l'ecografia. Tuttavia questi difetti nel 5-7% dei casi si associano ad anomalie del cariotipo per cui, in loro presenza, è opportuno consigliare alla donna l'amniocentesi.
- o Tritest positivo. Il tritest è il test più diffuso in gravidanza e consiste nel dosaggio su siero materno dell'alfafetoproteina, gonadotropina corionica, estriolo libero.
- o Motivazione psicologica
- o Ed altro ancora

La funicolocentesi

La funicolocentesi consiste nel prelievo di sangue fetale tra la 19a e la 21a settimana di gestazione. Come tutte le altre tecniche di diagnosi prenatale di tipo invasivo prevede dei rischi di aborto post-prelievo che in questo caso è pari al 4-6%.

E' eseguita ambulatorialmente sotto controllo ecografico, mediante l'introduzione per via transaddominale di un ago molto sottile ed abbastanza lungo che raggiunge il cordone ombelicale e consente il prelievo di circa 5 ml di sangue fetale. Il sangue fetale viene quindi trattato come un normale campione di sangue per lo studio dei cromosomi fetali. Sul sangue fetale possono essere dosate le immunoglobuline specifiche, IgM ed IgG, per la diagnosi di malattie infettive fetali (rosolia, toxoplasma, citomegalovirus).

La funicolocentesi è pertanto oggi eseguita principalmente per l'analisi dei cromosomi fetali, per confermare un dato dubbio (mosaicismo) ottenuto in amniocentesi o per lo studio delle malattie infettive fetali.

La diagnosi postnatale

La diagnosi postnatale citogenetica è eseguita di routine su sangue venoso. Il prelievo di sangue è di norma eseguito in eparina, un anticoagulante. Quindi 6-8 gocce di sangue sono aggiunte ad un particolare terreno di coltura in tubo, contenente una sostanza capace di stimolare i linfociti a dividersi: la fitoemoagglutinina.

La fitoemoagglutinina è una sostanza estratta dal fagiolo che è definita mitogena. Essa è infatti in grado di stimolare la divisione cellulare delle cellule. In presenza di questa sostanza i linfociti, contenuti nelle gocce di sangue

intero aggiunto alle provette contenenti terreno di coltura, si dividono ed in media alla 72a ora raggiungono il massimo indice mitotico. Trascorse le 72 ore si aggiunge alle colture cellulari in sospensione il colcemid per il blocco delle divisioni cellulari in metafase. Quindi si procede con il trattamento osmotico e con acidi ed alcoli per l'estrazione dei cromosomi. Le tecniche di bandeggio e l'analisi cromosomica sono uguali a quanto detto per il liquido amniotico. Indicazione all'esecuzione del cariotipo in diagnosi postatale:

- o **Poliabortività**- la poliabortività costituisce una precisa indicazione allo studio citogenetico della coppia. Nel 7-9% dei casi di coppie con aborti ripetuti uno dei membri risulta portatore di un'alterazione cromosomica strutturale bilanciata.
- o **Infertilità**- le cause più frequenti di sterilità maschile sono determinate da aneuploidie dei cromosomi sessuali cioè dalla presenza di cariotipi 47,XXY; 47,XYY; mosaicismi; alterazioni strutturali del cromosoma X, traslocazioni robertsoniane o reciproche.
- o **Amenorrea**- nella donna con amenorrea (mancanza del ciclo mestruale) lo studio citogenetico può portare all'identificazione di anomalie numeriche e strutturali a carico del cromosoma X.
- o **Esposizioni ad agenti mutageni**- le radiazioni ionizzanti o i mutageni chimici possono determinare dei danni non solo a carico dei singoli geni ma a carico della struttura dei cromosomi, i quali in seguito ad esposizione prolungata possono presentare delle rotture.
- o **Dismorfie e deficit mentale**- gli sbilanciamenti cromosomici causano una patologia fenotipica mediante un meccanismo comune. Carattere costante delle aneuploidie è il ritardo della crescita cellulare: feto e placenta piccoli sono la regola a cui segue un deficit dello sviluppo staturoponderale anche postnatale. Il ritardo della crescita cellulare di alcune parti rispetto ad altre porta a disarmonia dello sviluppo e a dismorfie. Un sintomo molto importante in quanto comune ai casi di sbilanciamento cromosomico è il ritardo mentale che può essere di vario grado ed eventualmente associato ad anomalie del comportamento.
- o **Tumori e leucemie**- l'analisi citogenetica in pazienti con tumore è indicata per motivi di ordine diverso. In alcuni pazienti l'insorgenza del tumore è in relazione più o meno stretta con la presenza di alterazioni del cariotipo, ad es. nei pazienti con trisomia 21 si ha una maggiore incidenza di leucemie rispetto a soggetti non trisomici. Ma anche in soggetti con cariotipo normale sono spesso osservabili nel tessuto neoplastico anomalie citogenetiche più o meno complesse. (21)

La leucemia mieloide cronica è caratteristicamente associata alla presenza del cromosoma Philadelphia, risultato dalla traslocazione tra il cromosoma 9 e il cromosoma 22.

GRAVIDANZA SINGOLA	Percentuali di rischio dovute alla diagnosi invasiva
Villocentesi 1° trimestre complicanze	1. aborto 1-3% cause esperienza dell'operatore (100 400 prelievi) precocità del prelievo 2. 1 - 2% difetti degli arti se il prelievo < 10 settimana 3. Infezione endouterina 4. Ematoma retroconeele
Villocentesi 2° trimestre complicanze 3. 4.	1. aborto spontaneo 0.3 - 4 % 2. ematoma placentare nel sito del prelievo 0.4 % parto pretermine spontaneo 2,4 % aumento dei Mosaicisti placentari
Villocentesi 3° trimestre complicanze CORDOCENTESI complicanze	1. aborto spontaneo - anomalie fetali 2 - 10% 1. aborto spontaneo 0.6 - 1.4 % 2. emorragie nel sito della puntura 20% 3. Morte in utero 5.4 % 4. parto pretermine 9% 5. corionamniosite 0.6 % 6. Bradicardia fetale transitoria 4 - 6%
GRAVIDANZA PLURIMA	
COMPLICANZE Villocentesi	1. Errore nel prelievo <2% 2. Aborto spontaneo 4.54 % 3. Parto pre termine < 32set. 16.7% 4. Parto pre termine < 35set. 23.8% 5. Contaminazione prelievi 4 - 6%
COMPLICANZE amniocentesi	1. Errore nel prelievo <2% 2. Parto pre termine < 32 set. 11.8% 3. Parto pre termine < 35 set. 32.4% 4. Contaminazione prelievi 4 - 6%

Il nostro laboratorio

Nel Laboratorio Analisi del PO di Imperia, (dove si esegue il prelievo ematologico) la valutazione di qualità delle analisi effettuate per la determinazione del rischio prenatale per la Trisomia 18 / 21 tiene conto di diverse condizioni, che variando possono determinare profonde modificazioni dei valori biochimici misurati nel siero e conseguentemente della loro interpretazione ed utilizzo.

La produzione del dato analitico è la somma di numerosi passaggi descritti nelle procedure del sistema qualità del laboratorio analisi del PO di Imperia.

Si identificano nella mappa dei processi diverse fasi e sinteticamente citiamo una fase preanalitica e una analitica.

Nell' ambito di un programma di screening sono essenziali sia la conoscenza dei criteri relativi alla fase preanalitica (per un corretto approccio alla raccolta e alla conservazione del campione biologico), sia le determinazioni biochimiche con tecnica standardizzata: tale standardizzazione già comprende un programma di controllo di qualità intra laboratorio ed una VEQ.

Essendo l'unico centro nella provincia di Imperia ad eseguire i test per le aneuploidie fetali è stato necessario ottimizzare il sistema di prelievo, conservazione e trasporto dei sieri che provengono dai vari ambulatori ginecologici per diminuire al massimo tutti i fattori di errore preanalitico che potrebbero generare errori casuali o sistematici di difficile risoluzione. Anche la stagionalità delle temperature e la durata del trasporto durante la fase preanalitica possono pesare in maniera determinante.

Si ritiene necessario, non solo per le norme di certificazione, ma anche per una buona standardizzazione che i campioni provenienti da diversi centri prelievo abbiano sempre una temperatura di trasporto attorno ai 4/5°C utilizzando idonei contenitori refrigerati.

Per il controllo della fase analitica si richiamano i capitoli del sistema di qualità ISO 9000:

il Manuale della qualità MQ001R1, Controllo Qualità PG001R0, Fase Analitica PG002R0, Manutenzioni e Tarature PG007R2 e area vari PR04R3, dove sono descritti tutti i processi e i vari passaggi per l'esecuzione delle analisi (consultabili c/o il Laboratorio Analisi). In sostanza per l'esecuzione del Tri Test (e conseguentemente del Bi Test) i controlli intra laboratorio vengono effettuati non solo settimanalmente durante la seduta analitica ma intervallati, giornalmente, con un POOL di sieri interni. Questo consente di correggere eventuali anomalie delle Mom (Multipli di mediana costruite attraverso l'attività analitica sulla popolazione della provincia di Imperia) che

determinano il rischio di aneuploidia fetale. A completamento si partecipa ogni tre mesi ad un programma di VEQ (Valutazione Esterna di Qualità) appositamente studiato per il Tri Test e il Bi Test.

Attendibilità delle analisi

Nonostante la standardizzazione delle varie fasi analitiche, la fase preanalitica rappresenta una parte importante del processo di produzione del dato di laboratorio, si calcola che il 65% dell'errore totale sia da imputare alla fase preanalitica che comprende raccolta, conservazione, trasporto e preparazione del campione biologico, ovvero tutta la parte precedente l'esecuzione dell'analisi vera e propria.

E' chiaramente intuibile l'importanza e la ricaduta qualitativa della fase preanalitica per ottenere un valido ed utile dato di laboratorio, che può quindi essere correttamente interpretato ed applicato alla clinica, in particolare per l'aneuploidia fetale.

Nell'ambito di un programma di screening è specificatamente essenziale sia la conoscenza di criteri relativi alla fase pre analitica (per un corretto approccio alla raccolta e alla conservazione del campione biologico), sia la determinazione della NT con tecnica standardizzata. Tale standardizzazione deve comprendere un programma di controllo di qualità sia per gli aspetti biochimici che per i marcatori ecografici e un analogo programma di qualità per l'addestramento del personale.

Ricordiamo che la determinazione del rischio per il Bi Test viene edotta da fattori di correlazione che tengono conto del volume sanguigno, razza, età, fumo, diabete, età gestazionale ecc.

E' perciò naturale che si cerchi di ridurre il più possibile la variabilità analitica per ridurre la variabilità totale, dato che la variabilità biologica non è, per definizione, comprimibile.

Ma pur gestendo il sistema in parametri estremamente rigidi la presenza di falsi positivi e falsi negativi è inevitabile, e di conseguenza l'analisi degli eventi sfavorevoli ci riconduce a una critica oggettiva degli errori che li hanno generati.

Falsi Positivi

L'esperienza dei falsi positivi è riconducibile alla conoscenza del sistema analitico e al suo metodo di calcolo per determinare la percentuale di rischio.

Se una eccessiva prudenza iniziale, induce a generare un numero di falsi positivi superiore al 5% sicuramente una sottovalutazione del metodo e una sicurezza acquisita ci porta esattamente all' errore opposto.

E' chiaro che un numero elevato di falsi positivi aumenta il rischio delle complicanze in fase di prelievo del materiale biologico per la fase genetica. Per gestire e controllare il numero di falsi positivi la fase di controllo con un pool ottenuto dai sieri di donne gravide in analoga settimana gestazionale è sicuramente una condizione irrinunciabile, oltre ai tradizionali controlli, per l'unicità di ogni singolo laboratorio sia per l'esperienza degli operatori, per la variabilità biologica del campione di popolazione che afferisce al Laboratorio.

Dovendo esprimere un valore probabilistico attraverso una rete neurale artificiale il pool deve monitorare la deriva dei singoli analiti per intervenire anche tra le sedute analitiche per correggere con eventuali calibrazioni non previste, ma necessarie affinché il valore di rischio ottenuto sia paragonabile a quello determinato dal pool. La corretta applicazione del protocollo operativo quindi produce un miglioramento delle MoM e la diminuzione dei falsi positivi.

Falsi Negativi

Nella nostra casistica i falsi negativi, sono gli errori da noi più temuti. Anche se l'evento è estremamente raro, ciò non toglie l'evidenza della gravità dei suoi effetti.

L'errore può generarsi sia da una particolare condizione clinica (vedi casi clinici), dal peso dell' età (giovanili), dalla somma di eventi diversi tra loro (errori occasionali) piuttosto che da errori ripetitivi. Considerando la somma di errori occasionali e scartando per importanza gli altri due, possiamo dire che a influire su questi è senza dubbio la non corretta gestione di tutte le fasi analitiche. In primo luogo la cattiva standardizzazione dei dati che provengono dal reparto sulle indicazioni dei campi variabili del test.

Una documentazione approssimativa e piuttosto confusionaria, sia nella gestione che nel referto induce chi introduce i dati anamnestici a errori grossolani ma che sono importanti per il valore di rischio calcolato. La fase preanalitica gioca la sua carta se i centri prelievi sono lontani. Altrettanto importante è la diversità della strumentazione ecografia e l'alternanza dei vari operatori ai marcatori ecografici.

La normalizzazione dei dati, l'obbligo del patentino per il Bi Test, protocolli coerenti, sono senza alcun dubbio la strada obbligata per evitare i falsi negativi (22)

Casi clinici

Trattiamo ora i due aspetti sopra citati, per casi clinici particolari riguardanti la fase analitica ed ecografia, lasciando nella seconda parte, dopo una rapida introduzione, gli aspetti anatomo patologici delle aneuploidie fetali. Tracciamo in particolare i casi di un falso negativo, di un falso positivo e di un feto acranico.

Falso negativo

Campione n°32820929	Del 25/05/2006	
Richiesta	Tri test	
Età	10/09/1986	Anni 20.1
Peso della madre	Kg 49.8	
Diabete	no	
Fumo	no	
Razza	caucasica	
Età gestazionale	17+3	
INDICI BIOCHIMICI		
Strumento DPC	Immulate 2000	
AFP	37.7	UI/ml
UE3	1,56	ng/ml
HCG	21329	UI/L
ELABORAZIONE DATI		
Rischio Trisomia 21	1:1093	
Rischio per età	1:1534	
Rischio NTD	Nella norma	0.93
Rischio Trisomia 18	Nella norma	1:2645
Diagnosi Anatomo patologica		
Malformazione intracranica (idrocefalo)	Esame di feto .. “ all' apertura della cavità cranica encefalo con ventricoli dilatati, contenente liquido sieroso limpido “	

Manca l'evidenza di una concentrazione serica di AFP $\geq 2,5$ multipli di mediana, che genera quindi il falso negativo (il multiplo di mediana MoM si calcola dividendo il valore ottenuto dal dosaggio per il valore atteso per l'epoca precisa di gravidanza). Durante il secondo trimestre di gravidanza nel siero delle donne portatrici di un feto affetto da difetti del tubo neurale aperti (NTD) i livelli serici di AFP risultano molto elevati, in caso di anencefalia,

di affezione da spina bifida aperta sono meno elevati, ma superiori a quelli delle gravide con feto normale.

Questo tipo di malformazioni, dovute ad una mancata chiusura del tubo neurale, durante le fasi precoci dello sviluppo fetale, consente alla glicoproteina, prodotta dal sacco vitellino e dal fegato fetale e la cui concentrazione è alta nel feto, di passare nel sangue della madre.

Si crea una soluzione di continuità fra il feto stesso e il liquido amniotico determinando l' aumento del livello della proteina nel liquido amniotico stesso e da qui attraverso la placenta nel sangue della madre.

Nel nostro caso, pur essendo presente la patologia, un sottile tessuto non ha permesso il passaggio dell' AFP nel liquido amniotico impedendo la corretta valutazione dell' evento sentinella, infatti si legge dal reperto dell' anatomopatologo " all' apertura della cavità cranica encefalo con ventricoli dilatati, contenente liquido sieroso limpido ".

Falso positivo Biochimico 1

N°1 Campione ematico pervenuto prelevato	Del 20/01/06	Ripetizione analisi	
Richiesta	Bi test		
Età	17/11/1975		Anni 30.7
Peso della madre	sconosciuto		
Diabete	sconosciuto		
Fumo	no		
Razza	caucasica		
Età gestazionale	11 sett. + 1 g		
Traslucenza Nucale	3 mm		
CRL	45.2 mm		
INDICI BIOCHIMICI	Strumento		
DPC	Immolute 2000		
PAPP-A	1	1.11	UI/ml
Free Beta hCG	24.1	26.6	UI/ml
ELABORAZIONE DATI	Software	PRISCA	
Rischio Combinato Trisomia 21	1:99		
Rischio per età	1:884		
Rischio Biochimico (senza TN)	1:6169		
Rischio Trisomia 18	1:541		

La generazione del falso positivo viene indotta dalla non comunicazione che la madre è ricevente (eterologa) da una donatrice più giovane dell'ovulo fecondato. L'errata indicazione della data di nascita della madre biologica

induce un errore di valutazione del rischio. La non corretta gestione dei dati, aldilà di questo caso limite, è fonte di errori grossolani, che producono inutili indagini invasive. Nel nostro caso sostituendo nel calcolo del rischio, la data di nascita della donatrice, il risultato si riporta a livelli di basso rischio per malformazioni genetiche.

Falso positivo Biochimico 2

N°2 Campione	3283022401	Del 01/02/2007	Valore corretto
Richiesta		Tri test	
Età		18/10/1976 anni 32.7	
Peso della madre		Kg 97.1	Kg 47.1
Diabete		No	
Fumo		No	
Razza		Caucasica	
Età gestazionale		16 sett. + 1 g	
INDICI BIOCHIMICI		Strumento	
DPC		Immolute 2000	
AF		58.3	
Free E3		1.92	
HCG		43793	
ELABORAZIONE DATI		Software	PRISCA
Rischio Combinato Trisomia 21		1:2600	
Rischio per età		1:655	
Rischio NTD		Aumentato >2.62 MoM	Nella norma 1.56 MoM
Rischio Trisomia 18		<1:10000	

La generazione del falso positivo viene indotta dal valore errato del peso della madre. L'erronea indicazione infatti induce un errore di valutazione del rischio per NTD. Ribadiamo che la non completa e non corretta trasmissione dei dati è fonte di errori grossolani, che producono inutili ulteriori indagini invasive. Nel nostro caso sostituendo nel calcolo del rischio, il peso corretto, ci riporta a livelli di basso rischio per NTD.

Falso positivo Ecografico

La positività del test è indotta da un valore elevato di translucenza nucale 3.5, peraltro riconfermato in un'ulteriore indagine ecografica. I dati stridenti sono che

- 1) ad un rischio ecografico positivo contemporaneo per la 21 e 13/18
- 2) ad un rischio biochimico positivo contemporaneo per la 21 e 13/18
- 3) ad un rischio biochimico negativo senza NT

Campione 14038298	Del 02/02/2007		
Richiesta	Bi test		
Età	26/11/1976		Anni 30.7
Peso della madre	62 Kg		62
Diabete	No		
Fumo	No		
Razza	caucasica		
Età gestazionale	11 sett. + 5 g		
Translucenza Nucale	3.5 mm		
CRL	51.8 mm		
Fattore di rischio basale Tris.21	1:633		
Fattore di rischio corretto Tris.21	1:18		
Fattore di rischio basale Tris 13/18	1:1153		
Fattore di rischio corretto Tris 13/18	1:74		
INDICI BIOCHIMICI	Strumento	Ripetizione analisi	
DPC	Immulite 2000		
PAPP-A	1	1.11	UI/ml
Free Beta hCG	24.1	26.6	UI/ml
ELABORAZIONE DATI	Software	PRISCA	
Rischio Combinato Trisomia 21	1:99		
Rischio per età	1:884		
Rischio Biochimico (senza TN)	1:6169		
Rischio Trisomia 18	1:541		

In questa situazione piuttosto ambigua la gestante ha eseguito i test genetici con esito negativo. Il sospetto che fosse un falso positivo poteva essere dedotto dalla contemporanea positività delle patologie genetiche sia per i marcatori ecografici sia per i marcatori biochimici. Infatti la contemporanea positività dei due rischi, che secondo la letteratura devono assumere valori differenti e comportamenti differenti, poteva indurre a sospettare il falso positivo, ma alla ripetizione del marker ecografico, effettuato in un altro istituto con la riconferma dei risultati ha indotto alla prosecuzione delle indagini diagnostiche. A questa prima osservazione si somma un secondo evento che ad un diminuire del valore di translucenza nucale i due rischi biochimici si negativizzavano contemporaneamente.

Aspetti Anatomo Patologici

Difetti di chiusura del tubo neurale

Il sistema nervoso centrale rappresenta una delle sedi più frequenti di malformazioni congenite; tra le più comuni dobbiamo ricordare i difetti di chiusura del tubo neurale primitivo (stato disrafico) che avvengono tra il XXIV e il XXVI giorno dopo la fecondazione. Per cause ancora poco note il processo di formazione del tubo neurale (neurulazione) può subire un arresto o una parziale differenziazione causando malattie più o meno gravi.

Embriologia

.....Durante la IV settimana (XX-XXIX giorno) il processo di sviluppo dell'embrione umano si fa molto complesso e riguarda soprattutto la morfogenesi secondaria, cioè quel complesso di processi istogenetici e organogenetici che, al termine del primo mese di sviluppo, portano l'embrione ad assumere un'organizzazione molto vicina a quella dell'organismo adulto. Infatti in questo periodo si formano il tessuto nervoso con la metamerizzazione e la delimitazione del corpo rispetto agli annessi, il tubo digerente, l'apparato circolatorio ed escretore e si determina la completa organizzazione della placenta per gli scambi materno-fetali.

In particolare tra il XX e il XXIII giorno l'ectoderma presenta un ispessimento nella zona mediana, formando la placca neurale, che in un primo tempo si incurva, formando la doccia neurale, aperta dorsalmente; quest'ultima, nel momento in cui nella regione immediatamente sottostante si forma la corda e, probabilmente sotto l'azione induttiva della corda stessa, assume l'aspetto di una V. Ai vertici dei due bracci della V sono presenti due cordoni sempre di origine ectodermica, corrispondenti alle creste neurali. Allorché i due labbri della doccia si fondono dorsalmente il tubo neurale, che così si origina, viene ricoperto dall'ectoderma epidermico, che si salda superiormente ad esso. Ai lati del tubo neurale, che presenta un lume ovalare con una parete piuttosto spessa costituita da cellule cilindriche, sono presenti due cordoni cellulari di cellule gangliari originatisi dalle creste neurali..... (da *Embriologia generale* - P. Rosati et al. II ed. Edi-Ermes 239-241).

Classificazione

Spina bifida occulta
Mielo-meningocele
Encefalocele
Anencefalia

Epidemiologia

Le malattie legate ai difetti di chiusura del tubo neurale presentano un'incidenza variabile, da 0,5 a 3 casi ogni 1000 nati vivi da gravidanze non a rischio e con prevalenza nelle donne con anemia macrocitica, diabete, epilessia, iperomocisteinemia o con un precedente figlio con difetto di chiusura del tubo neurale (in questa situazione l'incidenza sale a 10-50 casi ogni 1000 nati). Le cause sono multifattoriali: cause ambientali, materne e predisposizione etnica; certe tra esse sono identificate la carenza di folati (necessari per la corretta replicazione delle cellule in rapida crescita), l'utilizzo di farmaci antagonisti dell'acido folico (quali l'aminopterin), di barbiturici e di fenilidantoinici sempre per interferenza con il metabolismo dei folati.

Dapprima descriveremo le prime due condizioni clinicamente meno gravi (e quindi raramente riscontrabili in Anatomia Patologica in seguito ad aborto materno), successivamente tratteremo due casi spesso riscontrabili al riscontro autoptico dopo aborto e più precisamente di un encefalocele e di una anencefalia giunti presso il Servizio di Anatomia Patologica di Imperia.

Spina bifida occulta e mielo-meningocele (spina bifida)

.... La spina bifida aperta è dovuta alla mancata chiusura della porzione posteriore delle vertebre, associata a difetti del midollo spinale di diversa gravità. Si può formare una tasca a livello della cute, che contiene solo le meningi (meningocele) o anche il midollo spinale (mielomeningocele). Di solito il difetto si localizza a livello della porzione lombare o sacrale della colonna vertebrale e coinvolge 2 o 3 vertebre od occasionalmente anche più. Le conseguenze del difetto sono la paraplegia (paralisi degli arti inferiori), l'idrocefalo, la malformazione di Arnold-Chiari (secondaria alla lesione della colonna vertebrale durante lo sviluppo fetale), l'incontinenza urinaria e ano-rettale. La spina bifida occulta è dovuta ad un difetto di chiusura dell'arco vertebrale, con o senza interessamento del tessuto neurale, con integrità del piano cutaneo; ad essa si ascrivono anche quadri quali il lipoma sacrale, il lipomielomeningocele, il seno e la fistola dermica.

Il mielo-meningocele è espressione di un parziale arresto dello sviluppo embriologico del SNC a carico dello stadio di neurulazione ed avviene in un'epoca più precoce, entro i primi 28 giorni di gestazione; i disrafismi spinali occulti originano in modo diverso e più tardivamente (50-70 giorni di gestazione). Il mielo-meningocele è caratterizzato da una protrusione cistica alle cui pareti risultano saldamente aderenti, ed esterni al canale vertebrale, sia il midollo spinale, sia le radici nervose di un determinato livello. In altre parole il midollo è ectopico e il canale centrale può risultare dilatato. Nei disrafismi occulti lo strato cutaneo riveste completamente la colonna, ma sono presenti in alta percentuale (circa 80%) anomalie suggestive della presenza di lesione disrafica quali ipertricosi, teleangectasie o angiomi, lipoma

sottocutaneo, appendici cutanee. Queste malformazioni sono localizzate in regioni più caudali e la cute che riveste la lesione è intatta. Poiché dal tubo neurale caudale si sviluppano, per processo di canalizzazione e differenziazione retrograda, il cono midollare ed il filum terminale, non sorprende che il tratto comune a tutte le forme disrafiche occulte sia un cono dislocato più in basso ed un filum ispessito. Inoltre queste strutture sono ancorate al tratto terminale da bande fibrose, lipomi o seni dermici. Il meccanismo patogenetico delle lesioni disrafiche è rappresentato soprattutto da un progressivo stiramento del midollo che è impedito nella sua fisiologica risalita dalla presenza di tessuti e formazioni che lo ancorano alle strutture più superficiali. Questa fissità è responsabile della scarsa o assente mobilità del midollo che determina, col crescere del paziente, trazione e tensione delle strutture radicolo-midollari, che a loro volta provocano una alterazione metabolica. Il risultato clinico è rappresentato da un progressivo deterioramento della funzionalità neurologica associato ad alterazioni ortopediche degli arti inferiori che si manifestano nei primi anni di vita.

I dati epidemiologici di questo gruppo di malformazioni sono ben noti solamente per quanto concerne la spina bifida aperta, mentre per il disrafismo spinale occulto, il cui interesse clinico risale a poco più di un ventennio, infatti non c'è un'equivalenza con la quantità di informazioni relative al meningocele e mielo-meningocele. Il disrafismo spinale occulto è 3 volte più frequente nella femmina che nel maschio, non è associato ad altre malformazioni del SNC e ha un'incidenza di circa 1-2 casi ogni 1000 nati vivi. Il mielo-meningocele ha una notevole variabilità nelle diverse aree geografiche, così da far supporre la correlazione con fattori geografico-climatici, ambientali e genetici (ipotesi quest'ultima avvalorata dalle differenze riscontrate fra i vari gruppi etnici: il mielomeningocele, infatti, risulta più raro fra i neri e gli ebrei indipendentemente dal loro luogo di residenza). È stata vagliata l'azione in gravidanza di virus, calore, farmaci, sostanze tossiche, la presenza di patologie o alterazioni metaboliche materne (il diabete, le alterazioni del metabolismo dello zinco, l'ipervitaminosi A) o l'effetto di squilibri dietetici.

La diagnosi prenatale del mielo-meningocele è condotta attraverso l'utilizzo di due tecniche: l'ecografia e la valutazione sierica della AFP (α -feto-proteina) e dell'acetilcolinesterasi. Alla nascita nei disrafismi occulti si rende necessario uno studio il più accurato possibile al fine di poter pianificare l'intervento e migliorare la possibilità di ricreare il microambiente dove reinserire le strutture. L'ecografia della colonna è in grado di evidenziare la scarsa motilità del midollo, lipomi o tumori disontogenetici (dermoidi) nelle prime settimane; è necessario comunque eseguire una RMN, che permette una esplorazione molto precisa e definitiva. Si completano le indagini con i potenziali evocati spinali. Nel mielomeningocele è necessaria una completa indagine con ecografia e TC o RMN della situazione cerebrale, non solo per valu-

tare l'entità dell'idrocefalo, ma soprattutto per studiare la regione della fossa posteriore indispensabile per rilevare la presenza della malformazione di Chiari (discesa delle tonsille cerebellari ai primi metameri cervicali) responsabile dell'idrocefalo e di gravi compressioni sui centri respiratori e cardiaci bulbari. Spesso per l'urgenza della situazione clinica questi esami sono posticipati di 1-2 settimane, ad eccezione della ecografia.

La mortalità nei disrafismi spinali occulti è tendente a zero, mentre quella legata al mielomeningocele è dell'11% circa: le cause più frequenti di morte sono rappresentate da concomitanti gravi malformazioni di altri organi, dalla compressione del tronco cerebrale legata alla malformazione di Chiari e dalla meningite con conseguente setticemia..... (da *Dionigi R. Chirurgia II ed. Masson 526-530*)

Encefalocele

..... L'encefalocele (protrusione di tessuto cerebrale e meningeo attraverso un difetto del cranio), è associato a incompleta saldatura delle ossa della volta; generalmente gli encefaloceli interessano la linea mediana e protrudono dalla regione occipitale o verso la cavità nasale, ma possono presentarsi anche in posizione asimmetrica nelle regioni frontale o parietale. Piccoli encefaloceli possono simulare un cefaloematoma: la presenza all'Rx di una lacuna ossea alla base dell'encefalocele consente la diagnosi differenziale. La maggior parte degli encefaloceli deve essere corretta chirurgicamente; perfino quelli più grandi talvolta possono contenere soltanto tessuto nervoso eterotopico, che può essere rimosso senza gravi esiti funzionali. Quando coesistono altre gravi malformazioni, la decisione dell'intervento è più difficile. Spesso alla TAC o all'ecografia si riscontra, associato all'encefalocele, un idrocefalo che, se progressivo, richiederà una derivazione liquorale chirurgica. Circa il 50% dei bambini colpiti da encefalocele presenta altre malformazioni congenite e in molti di essi la prognosi è buona.

L'encefalocele può essere associato ad altre manifestazioni cliniche, determinando diverse sindromi, una delle quali la sindrome di Meckel-Gruber, malattia monogenica, autosomica recessiva, caratterizzata dalla associazione di cisti renali, anomalie dello sviluppo del sistema nervoso centrale (encefalocele occipitale), displasia e cisti dei dotti epatici e polidattilia..... (da *Kompanje EJO. Features described and illustrated in 1684 suggesting Meckel-Gruber syndrome. Pediatric Dev Pathol 2003; 6:595-598*)

..... Presenta un'incidenza variabile tra 0,7 e 7,5 casi ogni 100000 nati, ma è decisamente maggiore in Belgio (1/3000) e in Finlandia (1/9000), con distribuzione uguale nei due sessi.

La diagnosi clinica si basa sulla presenza di almeno 2 delle 3 manifestazioni classiche: displasia cistica renale, encefalocele occipitale (o altra malformazione del SNC) e polidattilia soprattutto postassiale (VI dito) ma in alcuni casi preassiale (duplicazione del pollice). In circa un sesto dei casi è pre-

sente incurvamento delle ossa lunghe degli arti; inoltre si possono riscontrare altre anomalie (palatoschisi, anoftalmia, microftalmia, atresia dell'uretra e malformazioni del cuore e dei genitali). (Sono stati mappati tre loci: MKS1 sul cromosoma 17q, MKS2 su 11q e MKS3 su 8q; il confronto tra i segni clinici delle forme familiari associate al locus MKS3 e quelli associati ai loci MKS1 e MKS2 ha dimostrato che la polidattilia è meno comune nei primi. La diagnosi prenatale è possibile in base a dati laboratoristici (elevati livelli di AFP) e riscontro ecografico di una cisti intracranica e difetto di chiusura della teca alla fine del primo trimestre, in associazione con reni abnormemente grandi..... (da Borislav A. et al. *Meckel Gruber Syndrome. Pathologic Manifestation, Minimal Diagnostic Criteria and Differential Diagnosis. Arch Pathos Lab Med Vol 130, August 2006*).

Caso clinico: I gravidanza in donna di 36 anni; esami di laboratorio: AFP: 275 UI/ml (pari a 7,72 MoM; rischio aumentato per DTN), uE3: 4,35 ng/ml, hCG: 32935 UI/ml; ecografia: interruzione della teca cranica (figura 1); eseguito aborto terapeutico alla XVIII settimana + 6 giorni.



Figura 1.

Durante il riscontro autoptico si evidenzia: feto di sesso maschile, di gr 333, lunghezza vertico-podolica cm 17,7, lunghezza vertico-calcaneale cm 26, circonferenze cranica cm 16,6, toracica cm 14,5, addominale cm 18,4, lunghezza della mano cm 2, del piede cm 2,7; lunghezza funicolo di cm 20,5. Si osserva, a livello delle ossa occipitali, erniazione delle meningi e di porzione dell'encefalo (figura 2); all'apertura addominale si osservano: rene destro di cm 3,6x1,8 con multiple cisti parenchimali, la maggiore di cm 0,5, rene sinistro di cm 4,2x1,7 con multiple cisti parenchimali, la maggiore di cm 0,6 (figure 3-4) e fegato di cm 5,5x3,6x1; inoltre mancanza dell'antelice nell'orecchio destro.



Figura 2.

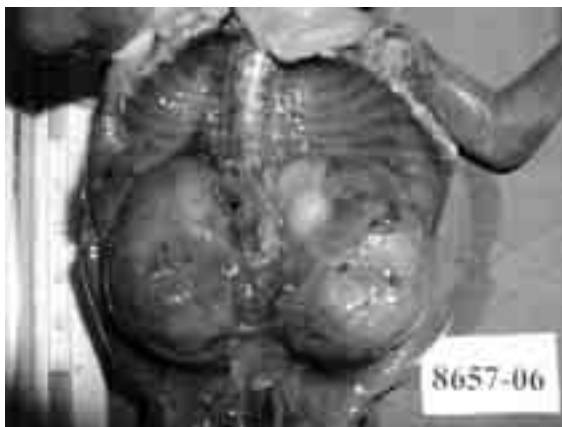


Figura 3



Figura 4.

Diagnosi: feto con gonadi di sesso maschile, a morfologia della XVIII-XIX settimana, con encefalocele occipitale e con diffusa displasia renale multicistica (reni con numerose cisti sierose rivestite da epitelio cubico monostratificato, (figure 5-6). I reperti sono in accordo con la sindrome di Meckel-Gruber. (23, 24, 25)

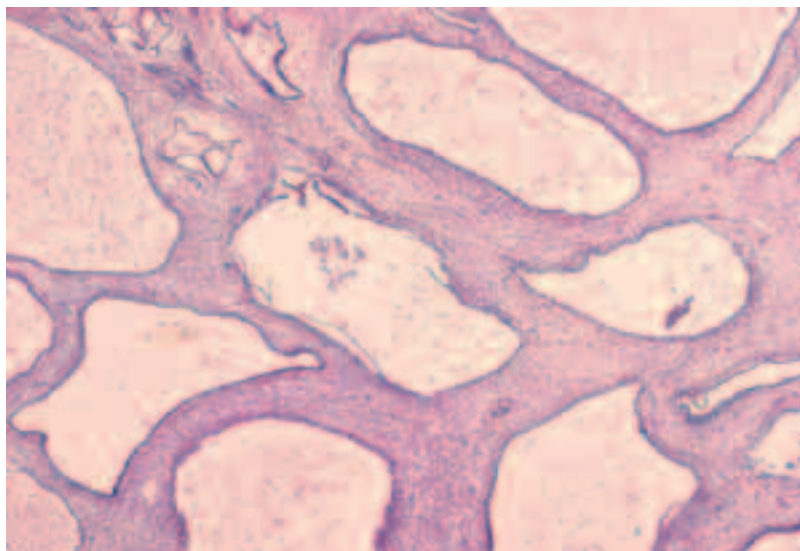


Figura 5.

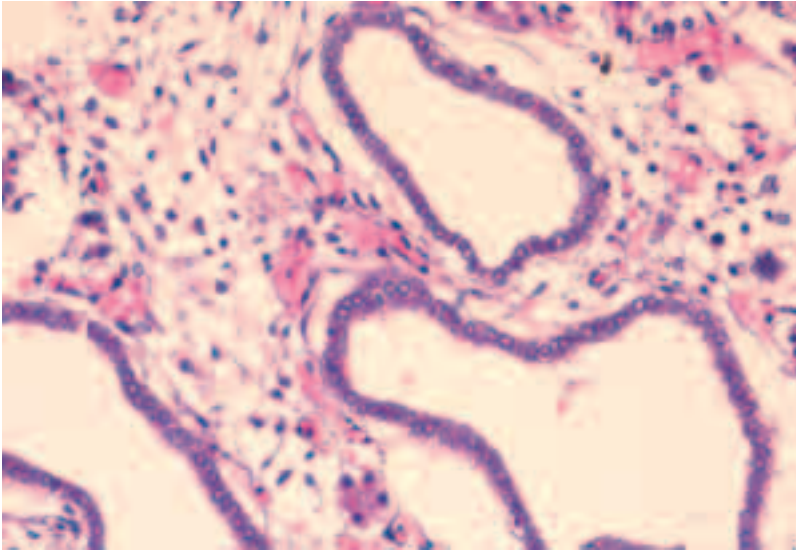


Figura 6.

Anencefalia

..... L'anencefalia rappresenta la più grave espressione dello stato disrafico, essendo incompatibile con la vita (circa un terzo dei feti nati a termine muore durante il parto; quelli che sopravvivono hanno un'aspettativa di vita che varia da qualche ora a 3-4 giorni). E' causata dalla mancata chiusura della porzione più craniale della doccia neurale con difetto di formazione delle ossa della volta cranica e di saldatura mediana dello scheletro facciale e mancato sviluppo del telencefalo. Presenta una frequenza variabile, da 0,65 a 3 casi ogni 1000 nascite, con predominanza nel sesso femminile e con distribuzione geografica discontinua, con valori elevati nelle isole britanniche, in Cina, in Messico e in Turchia. Questo dato può essere attribuito alle caratteristiche genetiche di tali popolazioni e alle loro abitudini alimentari..... (da *Lemire R J. Anencephaly in : Handbook of Clinical Neurology, Vinken P. et al., Vol 50*)

La malformazione interessa lo scheletro cranio-facciale, il cervello, il tronco cerebrale e il midollo spinale; la porzione apicale della testa è rappresentata da una massa di tessuto vascolarizzato non ricoperto da cute (area cerebrovascolare); inoltre il feto presenta alterazioni del massiccio facciale (occhi sporgenti, naso ampio e orecchie malformate). Mutevole è, però, l'entità delle alterazioni riscontrabili in quanto l'assenza degli emisferi e del cervelletto può essere variabile; in caso di presenza di parti di cervelletto si parla di mero-anencefalia; in assenza anche di tale struttura si parla di olo-anencefalia. La diagnosi prenatale è facile attraverso l'ecografia nel I trimestre, a partire dalla X settimana. (26, 27)

Caso clinico: donna di 22 anni, gravidanza alla XV settimana; ecografia: segni di acrania.

Durante il riscontro autoptico si evidenzia: feto di sesso femminile: peso di gr 28, circonferenza toracica cm 6, addominale cm 4,9, lunghezza della mano cm 1, del piede cm 1,4; lunghezza funicolo cm 12; l'esame esterno rileva assenza della volta cranica, della cute sovrastante e della massa cerebrale; si osservano inoltre occhi prominenti, radice del naso ampia, macroglossia (figure 7-8); all'apertura del torace e dell'addome visceri normoconformati e normoposizionati, ma in parte colliquati. Diagnosi: feto con gonadi di sesso femminile a morfologia riferibile alla XIII-XIV settimana, con anencefalia; restanti organi senza alterazioni.



Figura 7.



Figura 8.

Bibliografia

- 1) FM Severi, G Filardi, M Torricelli, A Dell'Anna, ed altri: Possibilità ed etica della diagnosi prenatale. Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina Riproduttiva, Sezione di Clinica Ginecologia e Ostetricia, Università di Siena.
- 2) Bevis DC. The antenatal prediction of haemolytic disease of the newborn. *Lancet* 1952; 1: 395-8.
- 3) Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1966; 1: 383-385.
- 4) Chitayat D, Babul-Hirji R. Genetic counselling in prenatally diagnosed non-chromosomal fetal abnormalities. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 77-80.
- 5) Baird P, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: A population study. *American Journal of Human Genetics* 1988; 42: 677-693.
- 6) Queisser-Luft A, Stopfkuchen H, Stolz G, Schlaefer K, Merz E. Prenatal diagnosis of major malformations: quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20248 newborn fetuses and infants. *Prenat Diagn* 1998; 18: 567-76.
- 7) Filly RA. Obstetrical sonography: the best way to terrify a pregnant woman. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 1-5.
- 8) Watson J. The Human Genome Project: Past, present, and future. *Science* 1990; 248: 44-49.
- 9) E. Tajani * Risorse e difficoltà di un percorso unico e straordinario
- 10) S. De Carolis, S. Garofalo, G. Fatigante, A. Caruso: Eziologia dell'aborto ricorrente. Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, Università Cattolica del "Sacro Cuore" di Roma tratto da <http://www.apog.it/Pre/pre02/decarolis.htm>

- 11) Raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in materia di Procreazione Medicalmente Assistita (da "Current practices and controversies on Assisted Reproduction - Report di un convegno su "Aspetti medici, etici e sociali sulla Riproduzione Assistita" tenutosi a Ginevra dal 17 al 21 Settembre 2001 nella sede della O.M.S.)
- 12) Burton BK, prins GS, Verp MS (1993). A prospective trial of prenatal diagnosis for Down's Syndrome by means of maternal serum alpha fetoprotein, human chorionic gonadotropin and unconjugated estriol. *Am J Obstet Gynecol* 169:526.
- 13) Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddows JE, Cukle HS, Wold NJ (1988). Low second trimester maternal serum unconjugated estriol in pregnancies with Down's Syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 95:330.
- 14) Cukle HS, Wold NJ, Lindebarn RH (1984). Maternal serum alpha fetoprotein measurement: a screening for Dwn's Syndrome. *Lancet* 1:926.
- 15) Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Cunningham GC, Lustig L, Boyd P (1993). Prenatal screening to reduce the need for amniocentesis in women age 35 and older. *Am J Hum Genet* 53 A4
- 16) Merkatz IR, Nitowaky HM, Macri JN, Johnson WE (1984). An association between low maternal serum alpha fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 14:886.
- 17) Palomaki GE, Haddow JE, Knight GJ (1995). Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, and human chorionic gonadotropin. *Prenat Diagn* 15:713.
- 18) Vyas S (1994). Screening for Down's Syndrome: ignorance abounds. *BMJ* 399:753
- 19) Wald NJ, Cukle HS, Densem W (1988). Maternal serum screening for Down's Syndrome in early pregnancy. *BMJ* 297:753.
- 20) Wald NJ, Kennard A, Densen JW, Cukle HS, Chard T, Butker L (1992). Antenatal maternal serum screening for Down's Syndrome: result of a demonstration project. *BMJ* 305:391.
- 21) Wald NJ and Kennard A (1997). Prenatal screening for neural tube defects

and Down Syndrome. In: Principles and practice of medical genetics.
Rimoin DL, Connor JM and Pyeritz RE eds.

- 22) Magri G. Baghino E. "L'importanza della fase preanalitica"
Pandora2006-1-9 pag. 53/56
- 23) Rosati P. et al. Embriologia generale. II ed. Edi-Ermes 239-241
- 24) Dionigi R. Chirurgia II ed. Masson 526-530
- 25) Kompanje EJO. Features described and illustrated in 1684 suggesting
Meckel-Gruber syndrome. Pediatric Dev Pathol 2003; 6:595-598
- 26) Borislav A. et al. Meckel Gruber Syndrome. Pathologic Manifestation,
Minimal Diagnostic Criteria and Differential Diagnosis. Arch Pathos Lab
Med Vol 130, August 2006
- 27) Lemire R J. Anencephaly in : Handbook of Clinical Neurology, Vinken P.
et al., Vol 50

Indice

Editoriale	pag. 3
Introduzione	» 5
Etica della diagnosi Prenatale	» 7
Cenni storici	» 9
I rischi di palogogie prenatali	» 11
Cause genetiche	» 11
Cause infettive	« 12
Cause tossiche	» 14
Diabete e gestosi	» 16
Eziopatologia dell'aborto, cause genetiche, "aborto ricorrente"	» 17
Raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in materia di Procreazione Medicalmente Assistita "trasmissione di malattie genetiche"	» 19
Epidemiologia	» 21
La diagnosi prenatale	» 21
La diagnosi postnatale	» 28
Il nostro laboratorio	» 30
Attendibilità delle analisi	» 32
Bibliografia	» 47
Indice	» 50

Caleidoscopio

Italiano

... il futuro ha il cuore antico  MEDICAL SYSTEMS SpA

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.

31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterin nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.

69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radio-nuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101. Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.

103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.
106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G., Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina*. Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide*. Marzo '98.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (I)*. Luglio '98.
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo I*. Novembre '98.
127. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (II)*. Dicembre '98.
128. Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunostochimica*. Gennaio '99.
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
130. Castello G., Silvestri I.: *Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.
131. Aiello V., Caselli M., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata*. Aprile '99.
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche*. Maggio '99.
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Eosinofili*. Giugno '99.
134. Fusco A., Somma M.C.: *NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*. Luglio '99.
135. Chieffi O., Bonferraro G., Fimiani R.: *La menopausa*. Settembre '99.
136. Giglio G., Aprea E., Romano A.: *Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi*. Ottobre '99.

137. Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: *Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati*. Novembre '99.
138. Giovanella L.: *Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*. Dicembre '99.
139. Paladino M., Cerizza Tosoni T.: *Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*. Gennaio 2000.
140. La Vecchia C.: *Come evitare la malattia*. Febbraio 2000.
141. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Cellule dendritiche*. Marzo 2000.
142. Dammacco F.: *Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)*. Aprile 2000.
143. Dammacco F.: *Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II)*. Maggio 2000.
144. Croce E., Olmi S.: *Videolaparoscopia*. Giugno 2000.
145. Martelli M., Ferraguti M.: *AllergoGest*. Settembre 2000.
146. Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: *TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici*. Gennaio 2001.
147. Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: *L'umanizzazione dei servizi sanitari*. Febbraio 2001.
148. Giovanella L.: *I tumori della tiroide*. Marzo 2001.
149. Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: *L'ipertensione arteriosa*. Aprile 2001.
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: *Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*. Settembre 2001.
151. Dominici R.: *Riflessioni su Scienza ed Etica*. Ottobre 2001.
152. Lenziardi M., Fiorini I.: *Linee guida per le malattie della tiroide*. Novembre 2001.
153. Fazii P.: *Dermatofiti e dermatofitosi*. Gennaio 2002.
154. Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: *Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*. Febbraio 2002.
155. Trombetta C.: *Il Varicocele*. Marzo 2002.
156. Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: *Ambiente e polmone*. Aprile 2002.
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: *I Markers tumorali*. Maggio 2002.
158. Loviselli A., Mariotti S.: *La Sindrome da bassa T3*. Giugno 2002.
159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.: *Helicobacter Pylori: stato dell'arte*. Ottobre 2002.
160. Canini S.: *Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato*. Novembre 2002.
161. Atzeni M.M., Masala A.: *La β -talassemia omozigote*. Dicembre 2002.
162. Di Serio F.: *Sindromi coronariche acute*. Gennaio 2003.
163. Muzi P., Bologna M.: *Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario*. Febbraio 2003.
164. Magri P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.: *Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*. Marzo 2003.
165. Magri G.: *Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*. Aprile 2003.
166. Rapporto dello Hastings Center: *Gli scopi della medicina: nuove priorità*. Maggio 2003.
167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.: *Il sonno e le sue alterazioni*. Giugno 2003.
168. Macchia V., Mariano A.: *Marcatori tumorali nel cancro della vescica*. Luglio 2003.
169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.: *La Tuberculosi Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*. Agosto 2003.

170. Aebischer T.: *Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*. Settembre 2003.
171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.: *Il manuale della sicurezza*. Ottobre 2003.
172. Canigiani S. e Volpini M.: *Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione*. Novembre 2003.
173. La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.: *Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee*. Dicembre 2003.
174. Savron G.: *Le Fobie*. Gennaio 2004.
175. Paganetto G.: *Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale*. Febbraio 2004.
176. Giovanella L.: *Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei*. Marzo 2004.
177. Severino G., Del Zompo M.: *Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata"*. Aprile 2004.
178. Arigliano P.L.: *Strategie di prevenzione dell'allergia al lattice nelle strutture sanitarie*. Maggio 2004.
179. Bruni A.: *Malattia di Alzheimer e Demenza Frontotemporale*. Giugno 2004.
180. Perdelli F., Mazzarello G., Bassi A.M., Perfumo M., Dallera M.: *Eziopatogenesi e diagnostica allergologica*. Luglio 2004.
181. Franzoni E., Gualandi P., Pellegrini G.: *I disturbi del comportamento alimentare*. Agosto 2004.
182. Grandi G., Peyron F.: *La toxoplasmosi congenita*. Settembre 2004.
183. Rocca D.L., Repetto B., Marchese A., Debbia E.A.: *Patogeni emergenti e resistenze batteriche*. Ottobre 2004.
184. Tosello F., Marsano H.: *Scientific English Handout*. Novembre 2004.
185. La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D.: *Iperensione arteriosa secondaria: clinica e laboratorio*. Dicembre 2004.
186. Paganetto G.: *Malattie Neoplastiche: dalla Paleopatologia alle Fonti Storiche*. Gennaio 2005.
187. Savron G.: *La sindrome dai mille tic: il disturbo di Gilles de la Tourette*. Febbraio 2005.
188. Magrì G., Baghino E., Florida M., Ghiara F.: *Leishmania*. Marzo 2005.
189. Lucca U., Forloni G., Tiraboschi P., Quadri P., Tettamanti M., Pasina L.: *Invecchiamento, deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer*. Aprile 2005.
190. Volpe G., Delibato E., Orefice L., Palleschi G.: *Tossinfezioni alimentari e metodiche recenti ed innovative per la ricerca dei batteri patogeni responsabili*. Maggio 2005.
191. Mazzarello M.G., Albalustri G., Audisio M., Perfumo M., L. Cremonese G.: *Aerobiologia ed allergopatie*. Giugno 2005.
192. Scalabrino G., Veber D., Mutti E.: *Nuovi orizzonti biologici per la vitamina B12*. Luglio 2005.
193. Zepponi E.: *Guida pratica per gli utenti del laboratorio analisi*. Settembre 2005.
194. Faricelli R., Esposito S., Martinotti S.: *La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi*. Ottobre 2005.
195. Baccini C., Bezzi F., Conti M., Tazzari V.: *Doping e antidoping nello sport*. Novembre 2005.
196. Lozzi M.: *La Mediazione pacifica dei conflitti. Una risorsa socio-relazionale in ambito medico-sanitario*. Dicembre 2005.

197. Bracco G.: *Progettare un Laboratorio di Analisi*. Gennaio 2006.
198. Angelucci A.: *Apoptosi e sistema immunitario: regolazione e patologie associate*. Febbraio 2006.
199. Commissione Tecnica sul Rischio Clinico: *Risk management in Sanità. Il problema degli errori*. Marzo 2006
200. Casati G., Marchese E., Roberti V., Vichi M.C.: *La gestione dei processi clinico assistenziali per il miglioramento delle prassi*. Aprile 2006.
201. Zanella D., Ceretta M., Orso Giacone G.: *Peptidi natriuretici: nuove frontiere in cardiologia?* Maggio 2006.
202. Cicala M., Dal Lago U., Vinci P., Maggiorotti M.: *L'accusa di malpractice in ambito medico*. Giugno 2006.
203. Martino R.: *Manuale Qualità UNI EN ISO 9001*. Luglio 2006.
204. Mazzarello M.G., Arata M., Perfumo M., Marchese A., Debbia E.A.: *Tubercolosi e micobatteri*. Settembre 2006.
205. Matrullo R.: *Anoressia: la negazione della sessualità come difesa narcisistica*. Ottobre 2006.
206. Crotti D.: *Le parassitosi intestinali ed uro-genitali*. Novembre 2006.
207. Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.: *Il referto interpretativo in infettivologia*. Dicembre 2006.
208. Baghino E., Magri G., Nicoletti L., Novaro G., Vignale C., Mazzei C.: *Stato dell'arte delle aneuploidie fetali, dall'indagine clinica prenatale alla diagnosi anatomo-patologica*. Gennaio 2007.



I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.

Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 25, numero 208

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergiorassu@yahoo.it

Progettazione e Realizzazione



Restless Architect
of Human Possibilities s.a.s.

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Responsabile Ufficio Acquisti

Giusi Cunietti

Segretaria di Direzione

Maria Speranza Giola

Servizio Abbonamenti

Maria Grazia Papalia
Laura Cecchi

EDITORE

... il futuro ha il cuore antico  **MEDICAL SYSTEMS SpA**

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)

Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.

Internet URL: <http://www.medicalsystems.it>

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato,
Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del
Laboratorio, Guida Pratica Immulite[®], Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora,
Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia Nuova ATA
Via Gelasio Adamoli, 281 - Genova
Tel. 010 513120 - Fax 010 503320 - info@nuovaata.com - www.nuovaata.com

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Gennaio 2007
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento
professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano



Restless Architect of Human Possibilities s.a.s. (R.A.H.P. sas)

..... dalla *Pedagogia all'Andragogia*



Sistema di Gestione certificato
UNI EN ISO 9001:2000
Certificato n° A2217

Prossimi Corsi ECM

- 17-12-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova
- 05-12-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova
- 05-12-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso della workcell Trinity Genova
- 29-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso della workcell Trinity Genova
- 28-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del Konelab 30/60 Genova
- 27-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova
- 22-11-2007 Metodologie di impostazione dei lavori scientifici Genova
- 21-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 2000 (corso avanzato) Genova
- 21-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del PathFinder (corso avanzato). Genova
- 07-11-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite Genova
- 18-10-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova
- 18-10-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso della workcell Trinity Genova
- 17-10-2007 Metodiche di trasformazione dei dati Genova
- 16-10-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova
- 16-10-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso del PathFinder Genova
- 11-10-2007 Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT)
- 10-10-2007 Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT)
- 01-10-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 2000 (corso avanzato) Genova
- 20-09-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del Konelab 30/60 Genova
- 20-09-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova
- 19-09-2007 Utilizzo di curve ROC nell'analisi di dati di microarrays Genova
- 18-09-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova
- 12-07-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova
- 10-07-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite 2000 Genova
- 29-06-2007 La Qualità nel Laboratorio Analisi. La Gestione del rischio nel Laboratorio Analisi Lecce
- 28-06-2007 Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT)
- 27-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali nel dosaggio dei marcatori tumorali con l'Immulite 2000 Milano
- 27-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del Konelab 30/60 Genova
- 27-06-2007 Comunicazione efficace in sanità: dinamiche di relazione (Direzione - Staff - Paziente) Caltagirone (CT)
- 26-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali di base nell'uso dell'Immulite Genova
- 26-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 2000 (corso avanzato) Genova
- 26-06-2007 Linee Guida sugli screening pre e post natali e valutazione diagnostica della gravidanza Tricase (LE)
- 25-06-2007 Tecniche di Comunicazione efficace e gestione gruppi in sanità Pizzo (Vibo Valentia)
- 22-06-2007 Patologia cromosomica in epoca prenatale e neonatale Lagonegro (PZ)
- 21-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso dell'Immulite 4000 Genova
- 21-06-2007 Miglioramento delle competenze professionali nell'uso del CQI Online Montecchio Maggiore (VI)
- 21-06-2007 Omocisteina, linee guida per l'utilizzo come fattore predittivo di eventi tromboembolici Nizza Monferrato (AT)
- 20-06-2007 Biobanche Genova



Safari Archivio Composizione Vista Cronologia Preferiti Finestra Aiuto

Benvenuti in Medical Systems S.p.A.

http://www.medicalsystems.it

HOME | AZIENDA | CONTATTI | NEWS

MEDICAL SYSTEMS S.p.A.

di Padova per il mondo italiano

SERVIZI | PRODOTTI | ANALIZZATORI | PREEANALISI | SOFTWARE | CORSI | EVENTI ECM | EDITORIA | IVD

DISTRIBUZIONI ESCLUSIVE PER L'ITALIA DPC

DPC - DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION

Medical Systems offre una vasta gamma di soluzioni per la gestione del Laboratorio Clinico. I nostri strumenti più di tutto progettati (Point of Care e Central) integrati agli analizzatori per l'emocromia e la Coagulazione, il software.

CORSI

Conoscere le ultime tecnologie e le metodologie analitiche, apprendere sulle procedure diagnostiche, il ruolo di Chiama-test, il ruolo di personale tecnico, il ruolo di personale medico, la gestione e l'implementazione.

www.dpcnet.it

PRODOTTI IMMUNOMETRICI

In questo settore è necessario strumenti efficienti, economici, precisi, a basso costo, che siano anche nel nostro listino. Quest'ordine permette di creare le metodiche multiplex a 40 parametri.

METODICHE

- SCHIERE DI SICUREZZA
- ELINDO ALLERGENI

SOFTWARE PER LA GESTIONE DEL LABORATORIO D'ANALISI

IL NOSTRO SOFTWARE DI GESTIONE DEL LABORATORIO ANALISI (gestione di ogni laboratorio) ed il Personalizzato con procedure analitiche.

INTEGRATI

- PLASMADEX
- PRESCA
- REALTIME SERVICE

EVENTI ECM

Partecipare ai seminari e alle conferenze, alle attività educative, alle attività di marketing, alle attività di ricerca e sviluppo, alle attività di gestione e controllo.

www.dpcnet.it

EDITORIA SCIENTIFICA PER LA PROPRIA CLIENTELA

È un modo semplice, diretto ed economico di far parte di un'operazione editoriale. Una soluzione che si evolve nel tempo sempre più a misura di cliente.

- CALENDARIO
- CLASS
- BRISA JOURNAL
- PARADISE
- GIORNALI PER NOI

PREEANALITICA

Coltivare il TUM (TUM) ed il TUM di alta qualità, con il nostro modo di lavorare.

www.dpcnet.it

NEW IVD - IgG Allergene Specifiche!!!

NEW IVD - NT-ProBNP!!!

Medical Systems S.p.A. - Via N. Tolstoj, 45 - 35139 Padova - Tel. 049.834971 - info@medicalsystems.it

In caso di mancato recapito,
pregasi ritornare al mittente che pagherà la tassa dovuta.



CALEIDO 208

€ 10,33