



DELIBERA DEL DIRETTORE GENERALE N° 52 DEL 01-02-2017

Deliberazione adottata dal Direttore Generale, Dr. Francesco Antonio Benedetto nominato con Decreto del Presidente della Giunta Regionale n.3 del 12.01.2016 ai sensi e per gli effetti della legge regionale n. 11/2004.

**OGGETTO: Presa Atto Protocollo Operativo per la gestione della medicina prenatale**

Dipartimento Amministrativo

Il Direttore della Unità Operativa Complessa Gestione Servizi Generali in conformità degli obiettivi assegnati, propone al Direttore Generale, l'adozione del presente atto.

Il Responsabile del Procedimento  
( Dr.ssa Maria Rosaria Travia )

*Maria Rosaria Travia*

Il Direttore U.O.C. Servizi Generali  
Avv. Maria Felicità Crupi

Visto

Il Direttore del Dipartimento Amministrativo  
Dr Giuseppe Neri

Dipartimento Amministrativo

Il Direttore della Unità Operativa Complessa Gestione Economica e Finanziaria, vista la proposta di deliberazione come sopra formulata, attesta che il presente atto non comporta spese e/o costi per l'Azienda.

Il Responsabile del Procedimento

*Elina...*

Il Direttore U.O.C. Gestione Economica e Finanziaria  
( Dr. Francesco Araniti )

Visto

Il Direttore del Dipartimento Amministrativo  
Dr Giuseppe Neri

PARERE

Favorevole

Il Direttore Amministrativo Az.le  
U.O.C. Gestione e Sviluppo  
risorse Umane e Formazione  
Dr. Giuseppe Neri

Favorevole

Il Direttore Sanitario Az.le  
Dr.ssa Italia Rosa Albanese

*URP*

**IL DIRETTORE DELLA UNITA' OPERATIVA COMPLESSA AFFARI GENERALI  
LEGALI ASSICURATIVI**

-Vista la nota prot. 87 del 24 .01.2017 con la quale Il Direttore Sanitario Aziendale ha trasmesso Il Protocollo Operativo per la gestione della medicina prenatale proposto dal Direttore UOC di Ostetricia e Ginecologia , Dott. Francesco A. Battaglia, in ottemperanza alle indicazioni ed agli obiettivi atti a migliorare l'organizzazione della stessa Divisione per offrire interventi multidisciplinari finalizzati al riconoscimento di patologie, genetiche e non, prima della nascita;

Considerato che la proposta di tali procedure, di tipo "non invasivo" o "invasivo" ,sempre più frequentemente motivate anche dall'aumento dell'età femminile al momento del concepimento, formulate in considerazione del quadro socio sanitario e degli specifici obiettivi di salute materno infantile, necessaria premessa alle procedure assistenziali in base alle indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, recepite ed attuate dalla Regione Calabria, ha come scopo finale il miglioramento delle tecniche diagnostiche che permettono l'identificazione molto precoce di patologie del feto e dell'embrione;

Ritenuto che tali linee guida costituiscono uno strumento finalizzato ad aiutare gli operatori sanitari, gli psicologi e i genitori nel momento della diagnosi prenatale affinché vengano fornite le corrette indicazioni ed il procedimento diagnostico che comporti il minor rischio possibile per la gravidanza;

Precisato che si rende necessario ratificare ed approvare il presente Protocollo Operativo;

Propone al Direttore Generale l'adozione della conseguente deliberazione attestandone la piena legittimità, la correttezza formale e sostanziale nonché la regolarità tecnico- procedurale e la conformità agli obiettivi;

**IL DIRETTORE GENERALE**

Vista la motivata proposta di deliberazione del Direttore della Unità Operativa Complessa Servizi Generali Legali ed Assicurativi riferita all'oggetto;

Visti i pareri del Direttore Sanitario Aziendale e del Direttore Amministrativo f.lla. *Giuseppe NERA*..... al quale per l'odierna seduta deliberativa viene conferito incarico con il medesimo atto.

**DELIBERA**

Per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente riportati e trascritti:



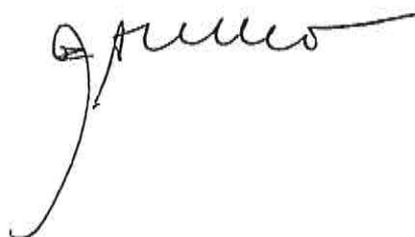
APPROVARE il Protocollo Operativo per la gestione della medicina prenatale per offrire interventi multidisciplinari finalizzati al riconoscimento di patologie, genetiche e non, prima della nascita;

STABILIRE che il Grande Ospedale Metropolitano BMM intende con il presente atto fornire linee guida per il miglioramento delle tecniche diagnostiche che permettono l'identificazione molto precoce di patologie del feto e dell'embrione;

PRECISARE che il presente atto non comporta costi e/o spese per l'Azienda;

PUBBLICARE il presente atto sul sito web aziendale

IL DIRETTORE GENERALE  
( Dr. Francesco Antonio Benedetto)



**RELATA DI PUBBLICAZIONE**

Si certifica che la presente deliberazione con l'indicazione dell'oggetti è stata affissa all'albo pretorio di questa Azienda Ospedaliera con n. Rep.-----25-----il.....13 FEB, 2017  
2017 e vi è rimasta per quindici giorni consecutivi .

La deliberazione stata trasmessa al Collegio Sindacale il .....

IL DIRETTORE AMM. *0207*  
DIREZIONE Gestione e Sviluppo  
Risorse Umane e Formazione  
Dr. Giuseppe Neri

Trasmessa Assessorato alla Tutela della Salute ed Organizzazione Sanitaria

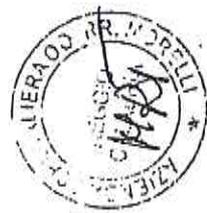
il \_\_\_\_\_

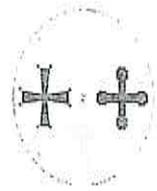
Prot. n.° \_\_\_\_\_

ESECUTIVA IL \_\_\_\_\_

Per copia conforme all'originale, per uso amministrativo.

Reggio Calabria li \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /2017





PROT. N° 402 DEL 26/9/16

Reggio Cal. 26/09/2016

## Progetto di organizzazione di un servizio di medicina prenatale



## Premessa

La diagnosi fetale o diagnosi prenatale è l'insieme delle indagini strumentali e di laboratorio finalizzate al riconoscimento di patologie genetiche e non genetiche prima della nascita.

È un'attività multidisciplinare nella quale sono coinvolte diverse figure professionali la cui collaborazione è indispensabile affinché vengano fornite le corrette indicazioni, il procedimento diagnostico sia affidabile e comporti il minor rischio possibile per la gravidanza.

È obiettivo basilare dei servizi di diagnosi prenatale garantire una completa informazione, praticare il rispetto dell'autonomia di scelta della coppia e favorire l'equità nell'accesso ai servizi stessi.

Tutti gli esami diagnostici prenatali sono finalizzati in ultima analisi ad ottenere informazioni sulla salute dell'embrione e del feto. Obiettivi della diagnosi prenatale sono: assicurare sul benessere fetale; individuare una patologia; definire una prognosi; indicare tempi, luoghi e modalità del parto; consentire terapie prenatali; preparare i genitori ad accogliere il bambino.

Le tecniche utilizzate possono essere di tipo "non invasivo" (ecografia, doppler flussimetria, ecocardiografia, Risonanza Magnetica Nucleare, tests biochimici) o "invasivo" (villocentesi, amniocentesi, cordocentesi).

Vi sono tuttavia importanti limiti nella diagnosi, prognosi che non sempre garantiscono risultati attendibili. E tuttavia, l'insieme delle indagini strumentali e di laboratorio destinate ad identificare patologie che interessano il feto su base genetica, infettiva, iatrogena o ambientale costituisce un servizio dedicato alle gravide e alle coppie nelle quali sia stato identificato, attraverso indagini consuete e di screening, o sulla base di una storia già esistente, un rischio aumentato di patologia fetale congenita.

Il Servizio di diagnosi prenatale deve offrire interventi multidisciplinari (medici, genetici e psicologici) e si deve avvalere anche della collaborazione di consulenti medici di diverse specialità di interesse neonatologico pediatrico.

Per quanto riguarda la diagnosi prenatale questa è articolata su più livelli.

- Esami di screening effettuati con test sierologici e/o ecografici. Tali esami dovranno essere garantiti presso ogni punto nascita.
- Prelievo di vili coriali, amniocentesi e prelievo dal cordone ombelicale. Per queste tecniche dovranno essere attivi i programmi di verifica continua della qualità.

La lettura dei campioni verrà effettuata dal servizio di genetica localizzato presso il polo ospedaliero che dovrà adottare sistemi omogenei di controllo di qualità, anche in accordo e in collaborazione con le indicazioni dei gruppi di qualità dei laboratori di citogenetica italiani.

- Ad ogni livello dovrà essere disponibile un'accurata e completa informazione alla donna e alla coppia su tutte le opportunità diagnostiche e terapeutiche e sui centri di riferimento. L'attesa sarà determinata esclusivamente dai tempi tecnici degli esami e non dalla lunghezza di eventuali liste. Per garantire la tempestività potrà essere preso in considerazione anche il supporto di centri che garantiscano lo stesso livello di qualità.

Le prestazioni più comunemente erogate possono essere riassunte come segue:

- Test di screening di anomia cromosomiche fetali
  - Calcolo del rischio di anomalie cromosomiche
  - Tritest
  - Test combinato
  - Test integrato
  - Test integrato sierico
  - Test quadruplo (Quad test)
  - Screening prenatale non invasivo per lo studio delle frazioni di DNA fetale nel sangue periferico materno
  
- Diagnosi prenatale ecografica
  - Ecografia ostetrica
  - Ecografia per misurazione translucenza nucale (TN)
  - Ecografia ostetrica di II livello
  - Ecocardiografia fetale
  
- Diagnosi prenatale invasiva
  - Amniocentesi
  - Funicolocentesi

### I test di screening.

Sono test non invasivi che consentono di valutare la probabilità che il feto sia affetto da una anomalia cromosomica. Non sostituiscono la diagnosi di malattie cromosomiche, possibile solo con amniocentesi e villocentesi, ma consentono di valutare l'opportunità di sottoporsi a questi esami anche alla luce di un'analisi più accurata del rischio individuale.

Le caratteristiche più importanti dei test di screening sono rappresentati dalla detection rate, cioè la percentuale di donne con feto **portatore** da anomalia cromosomica che risultano positive al test e i falsi positivi, ossia la percentuale di donne con feto **non portatore** che risultano positive al test.

I test disponibili possono essere eseguiti nel I o nel II trimestre o in entrambi.

Nel I trimestre si può effettuare la misurazione della nuchal translucency (NT) a cui è possibile aggiungere il dosaggio sierico materno di due sostanze (la free  $\beta$ HCG e la PAPP-A), ottenendo quello che viene definito test combinato. La sensibilità di tale test può essere aumentata ottenendo

una visualizzazione dell'osso nasale del feto. Tutti e tre i test devono essere eseguiti tra 11 e 13+6 settimane.

Nel secondo trimestre e in particolare tra 15 e 17 settimane può essere effettuato il tri-test (o triplo-test) che consiste in un dosaggio sierico materno di tre sostanze (l'alfa fetoproteina, estriolo e  $\beta$ HCG) che vengono combinate con l'età materna. (Tabella 1)

Tabella 1: test probativi di diagnosi prenatale non invasivi

Test	Parametri utilizzati (età materna associata a)	Età gestazionale di esecuzione (sett)	Detection rate	Falsi positivi
NT	Nuchal Translucency	11-13+6	75%	5%
Test combinato	NT+free $\beta$ HCG+PAPP-A	11-13+6	90%	5%
Test combinato	NT+free $\beta$ HCG+PAPP-A+ osso nasale	11-13+6	95%	5%
Triplo test	AFP+Ue3+ $\beta$ HCG	15-17 *	60%	5%

### *Calcolo del rischio di anomalia cromosomica fetale*

Le patologie cromosomiche rappresentano una parte delle anomalie congenite che possono essere indagate durante la gravidanza.

La diagnosi certa delle patologie cromosomiche fetali è possibile soltanto con un esame invasivo: il prelievo del liquido amniotico (l'**amniocentesi**) o dei villi coriali (**villocentes**).

Le patologie cromosomiche più frequenti sono le anomalie di numero, come la Trisomia 21 (Sindrome di Down), la Trisomia 18 (Sindrome di Edwards) e la Trisomia 13 (Sindrome di Patau). Attualmente sono disponibili diversi metodi di screening non invasivi che hanno lo scopo di calcolare la probabilità individuale che il feto sia affetto da queste patologie cromosomiche.

Alcuni test sono effettuabili con il Sistema Sanitario Nazionale. In particolare, la Regione Calabria ha infatti definito i seguenti criteri per l'accesso esente da ticket all'amniocentesi genetica.

- l'età materna uguale o superiore a 35 anni
- precedente gravidanza con anomalia cromosomica fetale

- genitore portatore di una anomalia cromosomica strutturale bilanciata o di un marcatore cromosomico soprannumerario
- genitore con mosaicismo cromosomico
- anomalie fetali eco-evidenziati, compresi i Difetti del tubo neurale e segni ecografici predittivi di patologia cromosomica, quale la Translucenza nucale (NT) aumentata
- indagini biochimiche sul siero materno suggestive di un aumento del rischio di patologia cromosomica fetale ( Duo Test e Tri Test positivo) (rischio superiore a 1:250)
- altre condizioni, da valutare in sede di consulenza con il genetista medico. Tra queste ricadono:
  - Presenza di rischio aumentato in seguito ad esecuzione NIPT (non invasive prenatal diagnosis test) su sangue materno
  - Presenza di rischio malattia genetica con difetto molecolare noto ricorrente in famiglia

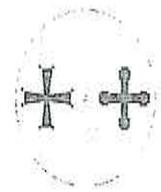
Oltre che a determinare il rischio di patologia cromosomica, alcuni test (**test integrato, tritest, test quadruplo**) servono anche a determinare il livello di alfafetoproteina (AFP), una sostanza prodotta dal feto. Questo permette di valutare la probabilità che il feto sia affetto da alcune malformazioni anche non associate a patologia cromosomica. Il rischio si considera elevato quando il valore dell'AFP è superiore a 2,5 MoM. La tabella 2 indica ad esempio la sensibilità di alcuni test per individuare la trisomia 21.

Tabella 2: Sensibilità del test nell' individuare un feto affetto da trisomia 21<sup>1</sup>

<b>Translucenza Nucale</b>	<b>76%</b>
Test combinato	83%
Test quadruplo	84%
Test integrato sierico (solo con i due prelievi di sangue)	88%
Test integrato (con TN)	93%

La risposta del test esprime una probabilità.

<sup>1</sup> Dati tratti dallo studio SURUSS con specificità del 95% (Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). J Med Screen 2003;10:56-104.)



Se la probabilità è compresa tra 1/1 e 1/250 il rischio che il feto sia affetto da trisomia 21 o da trisomia 18 è considerato elevato. Se è inferiore a 1/250 il rischio è considerato basso. Per la trisomia 13 vengono riportati sul referto esclusivamente i casi a rischio elevato.

Un risultato a basso rischio NON esclude la possibilità di anomalie cromosomiche o di malformazioni fetali. Così come un risultato ad alto rischio NON significa che il feto sia affetto da patologia cromosomica o da malformazioni, ma indica l'opportunità di eseguire ulteriori accertamenti.

I test di screening quindi non indicano una diagnosi.

Quando il risultato del test è ad alto rischio, la paziente viene contattata telefonicamente e invitata ad un colloquio informativo.

Quando il risultato del test è a basso rischio, il referto può essere ritirato presso la segreteria della UOC dedicata. La risposta può essere ritirata da altra persona con delega scritta e firmata dall'interessata. E' possibile, su richiesta, ricevere la risposta per posta

### TRITEST

E' un test di screening che consiste in un prelievo di sangue materno. Si può eseguire tra la 15<sup>a</sup> e la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza, preferibilmente tra la 15<sup>a</sup> e 17<sup>a</sup>.

Viene eseguito allo scopo di conoscere la probabilità che il feto sia affetto da Trisomia 21 e ad individuare il valore dell'alfafetoproteina (AFP), sostanza che serve per conoscere la probabilità che il feto sia affetto da alcune specifiche malformazioni.

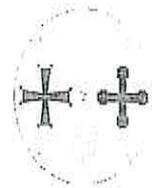
In entrambi i casi il risultato del Tritest non è una diagnosi, ma esprime una probabilità. La probabilità che il feto sia affetto da Trisomia 21 è considerata elevata quando il risultato del Tritest è compreso tra 1/1 e 1/250.

In questo caso la donna può scegliere se effettuare l'esame diagnostico invasivo (**amniocentesi**).

La probabilità che il feto sia affetto da alcune specifiche malformazioni viene considerata elevata quando il valore dell'alfafetoproteina è superiore a 2.5 MoM. In questo caso la donna può scegliere di effettuare l'esame diagnostico ecografico.

Il prelievo si effettua con prenotazione e non è necessario il digiuno. Compilando la scheda dei dati personali e il modulo del consenso informato

E' necessario consegnare la scheda anagrafica compilata, il modulo di consenso, l'impegnativa regionale per "Tritest" e la ricevuta del pagamento del ticket (se si hanno meno di 35 anni alla data dell'ultima mestruazione); per le pazienti con età superiore ai 35 anni va consegnata impegnativa per "Tritest in gravidanza a rischio per età materna" (in tal caso la prestazione è esente da ticket).



Le signore che hanno una probabilità elevata verranno contattate telefonicamente e invitate ad un colloquio informativo. Le signore che hanno una probabilità bassa possono ritirare la risposta presso la segreteria della UOC o richiederne la spedizione presso il proprio domicilio.

### ***Test Combinato***

---

È un test di screening che si basa sull'utilizzo di una tecnica combinata che associa all'esame ecografico della translucenza nucale (**TN**) un'analisi biochimica del sangue materno.

Nell'esame ecografico viene misurata la **TN**, una zona compresa tra la cute e la colonna cervicale del feto. Nel campione di sangue si misura la concentrazione di due molecole prodotte a livello della placenta: la Free-Beta HCG e la PAPP-A.

Scopo dell'esame è quantificare il rischio che il feto possa essere affetto da Sindrome di Down (Trisomia 21) o da Sindrome di Edwards (Trisomia 18).

Se la probabilità è inferiore a 1:250 il test è da considerarsi a basso rischio di anomalia cromosomica.

Se la probabilità è compresa tra 1:1 e 1:250 il rischio che il feto sia affetto è da considerarsi elevato.

Un risultato di alta probabilità non significa che il feto sia affetto da trisomia 21 o 18. Per la conferma diagnostica è necessario sottoporsi successivamente, previa valutazione dello specialista ostetrico e/o genetista ed adeguato counseling, ad esame invasivo per l'analisi del cariotipo (amniocentesi)

La sensibilità del test combinato è dell'83% con il 5% di falsi positivi.

Il momento migliore per eseguire il Test Combinato è tra la 11<sup>a</sup> e la 13<sup>a</sup> settimana e 6 giorni di gravidanza, in regime di convenzione.

Il prelievo si effettua in regime di convenzione previa prenotazione telefonica al numero dedicato. (dal lunedì al venerdì dalle ore 9.00 alle ore 12.00) specificando all'operatore l'intenzione di eseguire il test indicato, l'ultima mestruazione e la data indicata dal ginecologo.

Per il prelievo di sangue non è necessario il digiuno. In occasione del prelievo è necessario consegnare l'apposita scheda debitamente compilata e firmata, copia del referto della TN (se già eseguita).

L'ecografia per la misurazione della **TN** deve essere effettuata tra la 11<sup>a</sup> e la 13<sup>a</sup> settimana e 6 giorni da un operatore accreditato. L'ecografia può essere prenotata all'ambulatorio dedicato c/o l'UOC di Ginecologia e Ostetricia.

### ***Test Integrato***

---

È un test che consiste in due prelievi di sangue materno eseguiti a distanza di circa un mese uno dall'altro e una ecografia ostetrica in cui viene misurato lo spessore della **Translucenza Nucale – TN**.

Nel primo campione di sangue viene misurata la concentrazione della PAPP-A\*, mentre nel secondo campione vengono misurati i livelli di AFP\*, hCG\*, uE3\* ed inibina A.

Il momento migliore per eseguire il Test integrato è:

- il primo prelievo tra la 10<sup>^</sup> e la 12<sup>^</sup> settimana e 6 giorni;
- il secondo prelievo preferibilmente tra la 15<sup>^</sup> e la 17<sup>^</sup> settimana (è possibile eseguirlo fino alla 19<sup>^</sup> settimana);
- l'ecografia per la misurazione delle **TN** tra l'11<sup>^</sup> e la 13<sup>^</sup> settimana e 6 giorni.

Non è necessario far coincidere l'ecografia con il primo prelievo. Il valore della TN deve essere fornito in occasione del secondo prelievo. Le date precise per l'esecuzione del primo prelievo devono essere indicate dal ginecologo curante sulla base dell'ultima mestruazione e/o dell'ecografia del 1° trimestre. Si precisa che l'efficacia del test biochimico è basata sulla corretta determinazione dell'epoca di gravidanza.

### *Il Test Quadruplo*

---

E' un test che consiste in un prelievo di sangue materno eseguito tra la 15<sup>^</sup> e la 17<sup>^</sup> settimana di gravidanza. Nel campione vengono misurati i livelli di AFP (Alfafetoproteina), hCG (Gonadotropina Corionica), uE3 (Estriolo Libero) ed inibina A.

Il momento migliore per eseguire il test quadruplo è tra la 15<sup>^</sup> e la 17<sup>^</sup> settimana (è possibile eseguirlo fino alla 19<sup>^</sup> settimana).

Questi ultimi due test in termini di sensibilità e specificità non aggiungono dati significativi rispetto al test combinato o al tri test, pertanto il loro impiego andrebbe riservato a specifici casi valutando il rapporto costi /benefici per l'Azienda Ospedaliera .

---

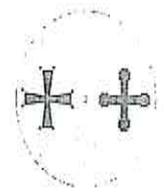
### *Ecografia per la misurazione della translucenza nucale (TN)*

---

#### **L'ecografia del I trimestre**

È la prima ecografia durante la gravidanza e dovrebbe essere effettuata entro la 14a settimana. L'ecografia del I trimestre consente di visualizzare l'impianto in sede uterina della camera gestazionale; la visualizzazione dell'embrione, del numero, dell'attività cardiaca e la datazione della gravidanza. Questo tipo di ecografia permette inoltre la misurazione della translucenza nucale (Nuchal Translucency).

L'ecografia per la valutazione della NT va eseguita dall'11<sup>^</sup> alla 13<sup>^</sup> settimana e 6 giorni di gravidanza.



Il Medico Ecografista che esegue la TN deve essere accreditato presso la FMF (Fetal Medicine Foundation, GB)

È possibile effettuare quest'ecografia presso l'Azienda BMM, prenotando al numero ..... dal lunedì al venerdì dalle 7.30 alle 19.30.

Per accedere a questo ambulatorio è necessario munirsi di:

- impegnativa (prescrizione medica) per "ecografia ostetrica del primo trimestre", per le pazienti che non hanno usufruito dell'ecografia del primo trimestre con il SSN;
- impegnativa (prescrizione medica) per "ecografia ostetrica per TN" e la ricevuta del ticket, per le pazienti che hanno già usufruito dell'ecografia del primo trimestre con il SSN ed hanno meno di 35 anni;
- impegnativa per "ecografia ostetrica per TN in gravidanza a rischio per età materna", per le pazienti di età superiore ai 35 anni.

Qualora la TN sia da sola indicativa di un rischio elevato è opportuno contattare la Diagnosi Prenatale (tel. ....) per eseguire un colloquio nel corso del quale verranno valutati i possibili percorsi.

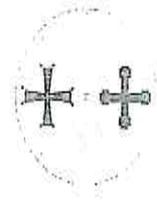
Per altre informazioni consultare il sito della SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrico-Ginecologica): [www.sieog.it/linee-guida](http://www.sieog.it/linee-guida)

## ECOGRAFIA OSTETRICA

L'ecografia consente di vedere gli organi fetali grazie particolari "sonde" a ultrasuoni, i cui echi riflessi sono trasformati in immagini sul monitor dell'ecografo. Gli ultrasuoni, utilizzati in ostetricia da oltre 30 anni, non producono effetti dannosi, anche a lungo termine, sul feto.

Gli esami ecografici consigliati attualmente durante una gravidanza fisiologica sono tre (Ministero della Sanità: Decreto Legge del 20/09/1998) Finalità dell'ecografia:

1° Ecografia del primo trimestre L'esame può essere eseguito con una sonda che viene posta sull'addome materno (ecografia transaddominale) o introducendo una piccola sonda a forma di cilindro in vagina (ecografia transvaginale). Quest'ultima tecnica non è dolorosa e consente soprattutto nelle prime settimane di gravidanza di visualizzare meglio l'embrione senza arrecare alcun danno. Questa prima ecografia è utile sostanzialmente per 1) identificare e valutare la presenza e il numero dei feti/embrioni - 2) misurare le dimensioni del feto/embrione per valutare l'epoca di gravidanza - 3) vedere il battito cardiaco fetale - 4) identificare anomalie di sede della gravidanza.



2° Ecografia del secondo trimestre Viene effettuata per via trans addominale ( appoggiando una sonda sull'addome materno). È utile per: 1) determinare il numero e le dimensioni del/dei feto/i, visualizzare alcuni organi e apparati e a controllare il liquido amniotico e la localizzazione della placenta; 2) identificare eventuali malformazioni in percentuali variabili a seconda degli organi analizzabili con una sensibilità media di circa il 50%.

3° Ecografia del terzo trimestre Viene effettuata per via trans addominale . è utile per: 1) verificare l'accrescimento fetale - 2) visualizzare alcuni organi ed apparati del feto - 3) controllare il liquido amniotico e la localizzazione della placenta.

L'ecografia ostetrica è un esame complesso che richiede esperienza dell'operatore e può presentare difficoltà e limiti. Alcune condizioni materne /o fetali (obesità, fibromi uterini, posizione del feto, quantità del liquido amniotico, ecc.) possono ostacolare l'esame ecografico, allungarne i tempi di esecuzione o richiedere la ripetizione dell'esame. L'ecografia permette di vedere alterazioni degli organi fetali (malformazioni). Tuttavia, pur nelle migliori condizioni operative, alcune malformazioni, anche gravi, sono difficili o impossibili da identificare prima della nascita. Tramite la misurazione del feto, l'ecografia consente di riconoscere alterazioni della crescita, sia in difetto che in eccesso, anche se con un grado di precisione non elevato. <sup>2</sup>

## ECOCARDIOGRAFIA FETALE

L'Ecocardiografia Fetale è un esame diagnostico che ha come finalità il controllo sequenziale dell'anatomia cardiaca allo scopo di evidenziare o escludere la presenza di una cardiopatia congenita (CC) nei feti a rischio. Un feto viene considerato a rischio specifico di Cardiopatia Congenita in presenza di uno o più dei fattori sotto esposti.

L'ecografia viene eseguito con una sonda che viene posta sull'addome materno (ecografia transaddominale).

L'esame si esegue a 20-22 settimane di gestazione. Nei casi in cui vi sia un'indicazione precoce, materna o fetale, l'ecocardiografia può essere effettuata anche prima. In caso di sospetto di patologia l'esame può essere eseguito anche dopo le 24 settimane.

L'accuratezza diagnostica riportata dalla maggioranza degli autori su casistiche ampie è intorno all'80-90%. Al valore finale dell'accuratezza diagnostica generale contribuiscono in maniera determinante alcune variabili relative alla tecnica d'esame, tra le quali un accentuato pannicolo adiposo addominale materno, che possono rendere difficoltoso o, talvolta, impossibile l'esame, con conseguente riduzione dell'accuratezza diagnostica.

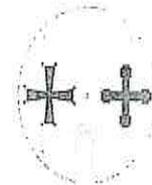
<sup>2</sup> SIEOG (società italiana di ecografia ostetricoginecologica): [www.sieog.it/linee-guida](http://www.sieog.it/linee-guida).

Non è indicata l'esecuzione routinaria dell'ecocardiografia fetale. Le Indicazioni all'esecuzione dell'ecocardiografia fetale sono di seguito riportate:<sup>3</sup>

#### INDICAZIONI MATERNE e/o FAMILIARI :

1. **Malattie Ereditarie** : Presenza su base familiare di sindromi caratterizzate dalla presenza di difetti cardiaci congeniti
2. **Familiarità per Cardiopatia Congenita**: Il rischio di ricorrenza varia in funzione del tipo di lesione e del grado di parentela. In caso di un solo figlio precedente affetto è dell'1-4% ed aumenta fino a 3-4 volte in caso di due figli precedenti con Cardiopatia Congenita. Quando è affetto uno dei genitori il rischio di ricorrenza è maggiore se ad essere affetta è la madre. Le anomalie a più alto rischio di recidiva sono la stenosi aortica, i difetti di settazione e le anomalie del situs.
3. **Infezioni materne**: Sono per lo più virali. La percentuale di rischio varia in funzione dell'epoca gestazionale di esposizione: la rosolia contratta in gravidanza comporta un rischio malformativo sino al 50%. Anche le infezioni materne da virus Coxsackie e da Citomegalovirus possono determinare cardiopatie congenite quali fibroelastosi endocardica nel primo caso e miocardite fetale nel secondo.
4. **Malattie materne**:
  - a. **Diabete** Il diabete insulino-dipendente (IDDM), specie se non compensato in gravidanza, comporta un aumento di circa 5 volte del rischio di cardiopatia rispetto alla popolazione generale. In casi selezionati, può essere indicato un controllo nel III trimestre allo scopo di evidenziare quadri di cardiomiopatia ed evidente ipertrofia del setto interventricolare che regrediscono nei primi mesi di vita.
  - b. **Fenilchetonuria** Tale condizione è associata ad un incremento del rischio di CC dell'ordine di 10-15 volte per esposizione del feto durante l'organogenesi a valori di fenilalanina materna > 15 mg/dL.
  - c. **Malattie Autoimmuni** :Pur non essendovi un aumento del rischio specifico di Cardiopatie Congenite, sussiste indicazione all'ecocardiografia fetale. Infatti, il lupus eritematoso e la sindrome LLAC (Lupus Like Anticoagulant) presentano una significativa associazione con il blocco atrio-ventricolare (BAV) da autoanticorpi antinucleari di tipo IgG (anti-Ro a anti-La).
5. **Farmaci teratogeni**: L'uso nel I trimestre di anticonvulsivanti, alcol, litio, ma soprattutto di derivati della vitamina A (acido retinoico e derivati) può aumentare il rischio di Cardiopatie Congenite. È importante sottolineare che l'indicazione all'ecocardiografia fetale è valida per farmaci di *comprovata* teratogenicità (riportati sopra), e NON per tutti i farmaci comunque assunti nel I trimestre.

1. SIEOG (società italiana di ecografia ostetrico-ginecologica); [www.sieog.it/linee-guida](http://www.sieog.it/linee-guida)



## INDICAZIONI FETALI

### 1. Aberrazioni cromosomiche :

- a. In caso di alterazioni cromosomiche associate a quadri sindromici (trisomia 21) il rischio di cardiopatia congenita può variare dal 50 al 90%. In caso di alterazioni cromosomiche associate a quadri fenotipici variabili o non definiti in maniera assoluta (Sindrome di Turner, alterazioni dei cromosomi sessuali, alterazioni cromosomiche di raro riscontro) il rischio di cardiopatia congenita può variare dal 15 al 20%. In caso di alterazioni cromosomiche non associabili a precise alterazioni del fenotipo (mosaicismi, cromosomi "marker", alterazioni strutturali de novo apparentemente bilanciate) il rischio di cardiopatia congenita è inferiore al 2%.

### 2. Segni ecografici:

- a. *Sospetto di Cardiopatia Congenita al test di screening.* Sospetto di anomalia strutturale sorto nel corso di ecografia di routine in pazienti a basso rischio, con conseguente positività al test di screening.
  - b. *Aritmia Fetale.* Nei casi di aritmia fetale, l'esame ecocardiografico è in grado di valutare il tipo di aritmia ed eventuali anomalie cardiache associate. Si segnala, tuttavia, che gran parte delle pazienti inviate all'esame di II livello per presunta aritmia, non hanno alcun tipo di aritmia patologica. Una transitoria fase di bradicardia, che può anche arrivare all'asistolia momentanea, è un reperto molto frequente durante l'ecografia di routine. Tale aritmia NON riveste assolutamente carattere patologico essendo dovuta ad un riflesso vagale stimolato dalla pressione del trasduttore sull'utero e talvolta sulle strutture fetali. Pertanto, il riscontro di tale fisiologica aritmia NON rappresenta di per sé indicazione ad ecocardiografia fetale. Analogamente, NON rappresentano indicazione all'ecocardiografia fetale le extrasistoli saltuarie. Uniche indicazioni reali all'ecocardiografia fetale sono quindi: bradicardia, tachicardia ed altre alterazioni del ritmo *persistenti*.
  - c. *Traslucenza Nucale Aumentata.* I feti con **NT** > 95° centile e corredo cromosomico normale hanno un rischio aumentato di difetti cardiaci maggiori che aumenta in maniera esponenziale con l'aumentare dello spessore della NT.
  - d. *Iposviluppo fetale precoce (a comparsa nel II trimestre).* In questi casi, anomalie cardiache congenite sono più frequentemente associate ad aneuploidie oppure a sindromi complesse. L'ipoviluppo classico, a comparsa nel III trimestre (28 settimane e oltre) NON rappresenta da solo un'indicazione all'ecocardiografia fetale.
  - e. *Malformazioni extra-cardiache.* La frequenza di associazione nei nati varia dal 25% al 45%.
  - f. *Idrope fetale non immunologica.* Anomalie cardiovascolari sono presenti nel 20-30% dei casi di idrope fetale non immunologica. L'idrope può essere espressione di scompenso cardiaco cardiogeno (in caso di cardiopatie congenite), ovvero un segno ecografico associato ad eziologia cromosomica sindromica.
3. *Gemellarità monocoriale.* Il rischio di cardiopatie congenite è leggermente aumentato *solo* nella gemellarità monocoriale. Nella gestazione bicoriale, il rischio è il doppio del rischio normale, per la presenza di 2 individui, ma non vi è alcun incremento aggiuntivo di rischio.

## INDAGINI PRENATALI INVASIVE

Nella popolazione generale il 95-97% dei neonati nasce senza difetti congeniti. Dal 3 al 5% dei neonati hanno un difetto congenito, ossia un problema di salute presente già prima della nascita.

I difetti congeniti sono prodotti nella maggior parte dei casi (60-70%) da cause non identificabili, il 20% è dovuto ad alterazioni sporadiche dei geni o su base ereditaria.

Solo il 10% è dovuto ad alterazioni cromosomiche di numero e di struttura.

Le più frequenti anomalie di numero dei cromosomi sono la trisomia 21 (sindrome di Down), la trisomia 18 (sindrome di Edwards) e la trisomia 13 (sindrome di Patau). Tra le anomalie cromosomiche di numero non rare da riscontrare vi sono quelle dei cromosomi X e Y, che presentano quadri molto variabili.

Le indagini prenatali "invasive" studiano direttamente il corredo cromosomico e/o genetico del prodotto del concepimento e pertanto costituiscono esami utili per una diagnosi, con un margine di certezza elevato, fatto salva la possibilità di errori di esecuzione o di interpretazione.

Lo studio dei cromosomi fetali permette anche l'identificazione di alterazioni di struttura dei cromosomi (traslocazioni, delezioni inversioni, "marker") che possono essere ereditate da un genitore (portatore sano) o che possono verificarsi per la prima volta nelle cellule del feto. Quando una di queste situazioni è presente nel feto viene richiesto il sangue dei genitori per completare la diagnosi.

Nelle indagini invasive rientrano:

- villocentesi
- amniocentesi
- funicolocentesi

**Competenze specifiche:** L'esecuzione dei prelievi del materiale biologico necessario per l'analisi genetica è di esclusiva pertinenza dello specialista ginecologo che si avvale dell'ausilio delle più moderne tecnologie (ecografia ecc) per i prelievi e per la conservazione dei campioni, secondo procedure Aziendali condivise con il servizio di Genetica Medica.

## SERVIZIO DI GENETICA MEDICA

Il Servizio di Genetica Medica è gestito dal Medico Genetista Clinico esperto nelle diagnosi di patologie di origine genetica ed in grado di coordinare le indagini cliniche e genetiche di laboratorio volte alla diagnosi di malattia genetica.

È un Servizio rivolto principalmente a soggetti o coppie con malattie genetiche familiari, con precedente figlio affetto, coppie in cui uno dei partner è affetto da malattia genetica o da patologia cromosomica o portatore di riarrangiamento cromosomico.

La visita di genetica medica è finalizzata all'inquadramento diagnostico della malattia, alla pianificazione degli esami diagnostici, alla definizione del rischio riproduttivo e al follow-up assistenziale.

Tale servizio è operante nella Azienda BMM di Reggio di Calabria

L'attività clinica è interdisciplinare e si avvale della collaborazione, oltre che dei ginecologi, di altri specialisti, prevalentemente neonatologi, pediatri e neuropsichiatri e dei laboratori di Genetica di riferimento su territorio nazionale ed internazionale.

**Competenze specifiche:** definizione del rischio riproduttivo, assistenza alle coppie a rischio in gravidanza, interpretazione di esiti diagnostici citogenetici o molecolari complessi su liquido amniotico, su villi coriali ed altri tessuti fetali, inquadramento diagnostico delle sindromi in gravidanza ed in epoca post-natale.

### PRESTAZIONI AMBULATORIALI

1. **Consulenza genetica preconcezionale** per la valutazione del rischio genetico specifico di coppia in tutti i casi in cui risultino in anamnesi familiare patologie sospette o diagnosticate di origine genetica
2. **Consulenza genetica in corso di gravidanza per la definizione diagnostica e prognostica del quadro clinico fetale in caso di :**
  - i. Anomalie del cariotipo fetale
  - ii. Malattie genetiche fetali
  - iii. Malformazioni fetali isolate e sindromi che, inquadramento genetico
  - iv. Rischio genetico familiare
3. **Visita di genetica medica post-nascita** nei soggetti con patologia sindromica o con patologia di probabile origine genetica
4. **Percorso di diagnostica genetico-molecolare:** consulenza genetica pre-test, prelievo di sangue, spedizione al laboratorio di genetica di riferimento per la patologia, consulenza genetica con commento al risultato e pianificazione del percorso in caso di gravidanza.

## Servizio di Psicologia dell'Area Ostetrica

Non è Operativo nell'Azienda BMM, ma potrebbe realisticamente essere avviato avvalendosi delle attività già previste per l'Ostetricia e già esistenti e operanti sul Territorio (Consultori, servizio Di Psicologia della ASP), con un rapporto di collaborazione organizzativa ed operativa in rete.

Quando il progetto di avere un bambino incontra difficoltà sia fisiche che psicologiche è importante sapere che puoi chiedere ascolto e sostegno per affrontarle.

In moltissime realtà socio sanitarie italiane, da anni medici, ostetriche, infermiere, personale di assistenza, dei reparti dell'Area Ostetrica, in collegamento con gli operatori consulenti degli altri reparti, collaborano con psicologi dedicati all'Area Ostetrica, integrando l'assistenza e la cura al corpo e alla mente per offrire un servizio rispettoso della persona come unità inscindibile di bisogni fisici e psichici.

Il Servizio di Psicologia dovrebbe essere dedicato principalmente alle donne: ricoverate, seguite negli ambulatori ostetrici oppure esterne, che affrontano difficoltà psicologiche prima o durante la gravidanza, rispetto al parto e nel puerperio.

In particolare si occupa delle donne coinvolte nei percorsi di Diagnosi Prenatale e di Patologia Materna e Fetale.

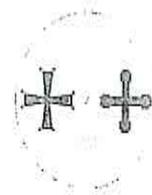
Le difficoltà psicologiche più frequenti sono:

Adattamento alla lungodegenza, shock alla comunicazione della diagnosi fetale o diagnosi inaspettata alla nascita, elaborazione di strategie di adattamento alla nascita patologica o prematura, elaborazione del lutto ostetrico, difficoltà decisionali iter clinici, esiti da esperienze ostetriche traumatiche, fobia del parto o della gravidanza, depressione post-partum, difficoltà del percorso riproduttivo, disturbi psichici in anamnesi, patologie nelle precedenti gravidanze e nell'anamnesi ostetrica, dinamiche di coppia, comunicazione con i figli ed i familiari.

Sarebbe opportuno poter organizzare un servizio che possa offrire:

- colloqui psicologici individuali
- colloquio di coppia
- colloqui della famiglia previo consenso della donna

Il Servizio dovrebbe svolgere anche attività di consulenza alla comunicazione medico-paziente, ricerca scientifica, formazione degli operatori nei campi della relazione-comunicazione con il paziente.



Il servizio dovrebbe operare in stretto collegamento con gli altri operatori dell'assistenza nell'Area Ostetrica dell'Azienda e, a mezzo del Dipartimento Materno Infantile Interaziendale, con le strutture dell'area Materno Infantile provinciali e con i servizi del territorio.

### **Normativa in merito a diagnosi prenatale ed esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza**

Il Decreto del Ministero della Sanità del 10 settembre 1998 n. 124 regola l'accesso alla diagnostica strumentale e di laboratorio in gravidanza e di tutela della maternità ed elenca le prestazioni erogabili con esclusione della partecipazione alla spesa in funzione preconcezionale (allegato A) e per il controllo della gravidanza (allegato B), mentre l'allegato C definisce le indicazioni alla diagnosi prenatale.

Le indicazioni per la diagnosi rientrano in due grandi categorie:

1. presenza di un rischio procreativo prevedibile a priori: età materna avanzata, genitore portatore eterozigote di anomalie cromosomiche strutturali, genitori portatori di mutazioni geniche;
2. presenza di un rischio fetale resosi evidente nel corso della gestazione: malformazioni evidenziate dall'esame ecografico, malattie infettive insorte in gravidanza, positività dei test biochimici per anomalie cromosomiche, familiarità per patologie genetiche.

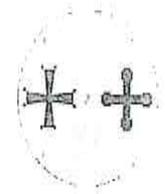
In sostanza le indicazioni per le indagini citogenetiche per anomalie cromosomiche fetali sono:

- età materna avanzata (maggiore o eguale a 35 anni alla data presunta del parto);
- genitori con precedente figlio affetto da patologia cromosomica;
- genitore portatore di riarrangiamento strutturale non associato ad effetto fenotipico;
- genitore con aneuploidie dei cromosomi sessuali compatibili con la fertilità;
- probabilità di 1 su 250, o maggiore, che il feto sia affetto da sindrome di Down (o alcune aneuploidie) sulla base dei parametri biochimici o ecografici valutati con specifici programmi regionali in centri individuati dalle regioni e sottoposti a verifica continua della qualità.

Le Regioni sono obbligate a dotarsi di strumenti efficaci di diagnosi precoce, counselling e di presa in carico delle patologie genetiche, e lo stesso decreto indica chiaramente gli elementi essenziali dell'organizzazione: definizione dei livelli di cura garantiti e della loro distribuzione territoriale e definizione dei protocolli diagnostico /terapeutici e dei sistemi di controllo di qualità.

I principi generali cui l'organizzazione della diagnostica prenatale regionale deve ispirarsi sono i seguenti:

1. Ogni coppia che ha necessità di diagnosi prenatale deve avere accesso a centri e a professionisti qualificati nel counselling e nelle tecniche specifiche;



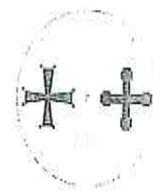
2. Il consulto genetico deve svolgersi in maniera non direttiva ma deve informare la coppia al fine di una scelta consapevole.
3. Prima dell'esecuzione del test la coppia deve essere informata di tutte le possibilità che vengono offerte in caso di positività dell'esame.
4. I centri che effettuano la diagnosi prenatale devono essere integrati tra loro e prevedere anche il consulto a distanza.
5. In caso di risultati positivi, o dubbi, non sono ammesse liste di attesa per gli eventuali approfondimenti o counselling.
6. E' raccomandato che i singoli operatori eseguano almeno 50 procedure invasive l'anno.
7. E' raccomandato che un laboratorio di citogenetica processi almeno 100 campioni all'anno.

Per quanto riguarda la diagnosi prenatale questa è articolata su più livelli.

- Esami di screening effettuati con test sierologici e/o ecografici. Tali esami dovranno essere garantiti presso ogni punto nascita.
- Prelievo di vili coriali, amniocentesi e prelievo dal cordone ombelicale. Per queste tecniche dovranno essere attivi i programmi di verifica continua della qualità. La lettura dei campioni verrà effettuata dai servizi di genetica localizzati presso il polo ospedaliero accordandosi per l'adozione di sistemi omogenei di controllo di qualità, anche in accordo e in collaborazione con i centri delle altre provincie Regionali seguendo le indicazioni dei gruppi di qualità dei laboratori di citogenetica italiani.
- Per esami di maggiore rarità si deve prevedere l'accesso a centri nazionali, con convenzioni stipulate dall'Azienda
- Ad ogni livello dovrà essere disponibile un'accurata e completa informazione alla donna e alla coppia su tutte le opportunità diagnostiche e terapeutiche e sui centri di riferimento. L'attesa sarà determinata esclusivamente dai tempi tecnici degli esami e non dalla lunghezza di eventuali liste.

I requisiti del laboratorio che esegue test genetici sono di seguito elencati.

- I laboratori che eseguono i test genetici devono essere assoggettati ad un programma di accreditamento specifico.
- È necessario istituire una serie di standard di controllo per tutti i reagenti e le metodologie impiegati in laboratorio.
- Il laboratorio deve partecipare ad almeno un programma di controllo esterno di qualità per ogni categoria di analisi effettuata, riconosciuto a livello nazionale e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.
- Il laboratorio deve allestire un archivio che includa elenchi permanenti contenenti i dati dei soggetti testati per il tempo previsto dalla normativa vigente.
- La refertazione deve essere standardizzata e deve contenere quanto prescritto dalle Linee guida nazionali.
- L'introduzione nel laboratorio di nuovi test genetici è subordinata alla dimostrazione della loro validità e utilità clinica.
- Per un corretto impiego dei test genetici è richiesta una stretta collaborazione tra i clinici, che interagiscono con il soggetto che si sottopone al test, e il laboratorio che lo fornisce.



## Procedura operativa:

### Analisi del rischio

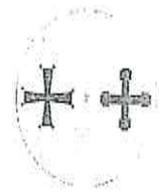
L'analisi del rischio è una indagine ad alta competenza specialistica che vede coinvolte le UO di Ginecologia ed Ostetricia e la UO di Genetica Medica.

L'accesso alle procedure diagnostiche, specialmente se invasive, è preceduto da una consulenza genetica offerta in regime di convenzione senza contributo alla spesa con il SSN per le pazienti previste dal decreto 124, o con un contributo da definirsi da parte dell'Azienda per le pazienti che non rientrano nelle fattispecie previste dal decreto 124 e successive integrazioni (da qui DR 124). La consulenza è effettuata da un medico genetista ed è finalizzata all'individuazione di fattori a rischio e per la verifica della appropriatezza di prescrizione, cui può seguire il prelievo ecoguidato del liquido amniotico.

La consulenza genetica propedeutica all'eventuale esame diagnostico va eseguita in giorno diverso dalla data di esecuzione dell'esame, fatte salve le possibili eccezioni, in modo da non sovrapporre l'organizzazione delle due UOC coinvolte (Ginecologia e Genetica) e dar modo alle gestanti di "metabolizzare" le informazioni ricevute.

Usualmente il motivo che induce una donna a sottoporsi all'amniocentesi è l'età avanzata in cui la donna si trova al momento della gravidanza. La Regione Calabria, in osservanza a quanto sopra indicato dal DR124, ha definito i seguenti criteri per l'accesso esente da ticket all'amniocentesi genetica.

- **l'età materna uguale o superiore a 35 anni**
- **precedente gravidanza con anomalia cromosomica fetale**
- **genitore portatore di una anomalia cromosomica strutturale bilanciata o di un marcatore cromosomico soprannumerario**
- **genitore con mosaicismo cromosomico**
- **anomalie fetali eco-evidenziate, compresi i Difetti del tubo neurale e segni ecografici predittivi di patologia cromosomica, quale la Translucenza nucale (NT) aumentata**
- **indagini biochimiche sul siero materno suggestive di un aumento del rischio di patologia cromosomica fetale ( Duo Test e Tri Test positivo) (rischio superiore a 1:250)**
- **altre condizioni, da valutare in sede di consulenza con il genetista medico. Tra queste ricadono:**
  - **Presenza di rischio aumentato in seguito ad esecuzione NIPT (non invasive prenatal diagnosis test) su sangue materno**
  - **Presenza di rischio malattia genetica con difetto molecolare noto ricorrente in famiglia**



Sarà cura del Genetista, in collaborazione del Ginecologo, auspicabilmente in un ambulatorio congiunto, una volta individuato il rischio, di indirizzare la paziente alle procedure successive secondo un percorso diagnostico terapeutico Aziendale, concordato ed organizzato.

L'amniocentesi e gli altri tests invasivi non sono tests diagnostici obbligatori, ma solo consigliati.

La coppia, all'interno della consulenza genetica, deciderà assieme al medico genetista quale percorso diagnostico seguire in base alle informazioni ricevute. La consulenza genetica che precede la diagnosi prenatale è, infatti, uno dei momenti più importanti del processo diagnostico poiché è fornisce la possibilità alla coppia di conoscere i vantaggi e i limiti dell'intervento al quale si sottoporrà. Il "Counselling prenatale", pertanto, deve necessariamente comprendere le giuste informazioni mediche di cui deve farsi carico principalmente il medico genetista con adeguata competenza comunicativa. La coppia in autonomia quindi sceglierà se eseguire o meno l'amniocentesi. In caso di presenza di coppie straniere potrebbe essere indicato l'utilizzo di un mediatore culturale per facilitare la comprensione reciproca da parte del medico e dei genitori.

#### **Esecuzione del prelievo del materiale biologico**

Di pertinenza della UOC di Ostetricia e Ginecologia che ne cura Organizzazione e attuazione procedurale.

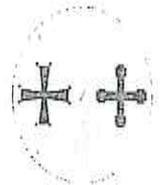
Nel caso dell'Amniocentesi il prelievo si effettua preferibilmente tra la 15a e la 18a settimana di gravidanza, ed è finalizzato non solo alla diagnosi di anomalie cromosomiche del feto, ma anche alla ricerca di infezioni fetali e di patologie geniche qualora la donna o il marito ne siano portatori o per la presenza di anomalie fetali identificate ecograficamente.

L'amniocentesi non è un test diagnostico obbligatorio ma consigliato.

La coppia, all'interno della consulenza genetica, deciderà assieme al medico genetista quale percorso diagnostico seguire in base alle informazioni ricevute. La consulenza genetica che precede la diagnosi prenatale è, infatti, uno dei momenti più importanti del processo diagnostico poiché è fornisce la possibilità alla coppia di conoscere i vantaggi e i limiti dell'intervento al quale si sottoporrà. Il "Counselling prenatale", pertanto, deve necessariamente comprendere le giuste informazioni mediche di cui deve farsi carico il genetista con adeguata competenza comunicativa. La coppia in autonomia quindi sceglierà se eseguire o meno l'amniocentesi. In caso di presenza di coppie straniere potrebbe essere indicato l'utilizzo di un mediatore culturale per facilitare la comprensione reciproca da parte del medico e dei genitori.

Nel corso della consulenza è necessario che la donna firmi il consenso informato all'esecuzione dell'esame, cui seguirà su parere del genetista l'esecuzione del prelievo di Liquido amniotico.

L'intero percorso assistenziale è garantito all'interno del Sistema Sanitario nazionale con impegnativa. Il campione viene poi trasferito alla UO di Genetica Medica per l'esecuzione degli



esami programmati. Se l'indagine genetica ha dato esito di normalità, il referto verrà consegnato o spedito alla paziente.

In caso di verifica di patologia genetica specifica la paziente riceverà il referto allegato con relazione scritta in seguito a consulenza post test con il genetista medico.

Il percorso decisionale per una eventuale interruzione di gravidanza verrà condiviso con la UO di Ginecologia ed Ostetricia a termini di legge.

La UO di Genetica Medica inoltre fornisce supporto specialistico per le coppie con pregressa patologia genetica in corso di successive gravidanze.

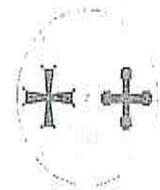
#### Il servizio fornito

Il giorno stabilito per il prelievo la paziente:

- si presenta in segreteria per l'accettazione con un documento di identificazione, l'impegnativa del medico, il gruppo sanguigno, il test di Coombs e il referto delle malattie infettive che si eseguono nel primo trimestre di gravidanza;
- l'ostetrica controlla il gruppo sanguigno; se la paziente presenta un fattore Rh negativo viene richiesta al Centro Trasfusionale l'immunoprofilassi anti-D (indicata nelle pazienti Rh negative con partner RH positivo per evitare gravi complicazioni fetali);
- una volta terminata l'accettazione delle pazienti il Ginecologo esegue un colloquio di gruppo, seguito da un colloquio individuale se necessario, durante il quale vengono fornite le informazioni più importanti della tecnica invasiva programmata
- per l'ordine di chiamata in *saletta operatoria* si segue, in genere, l'elenco computerizzato che riporta le pazienti in ordine di prenotazione; a volte si rende necessario sovvertire l'ordine computerizzato per problemi organizzativi (es. se devono essere eseguiti prelievi urgenti con campioni da inviare in altra sede entro orari stabiliti); al momento del prelievo la paziente può entrare nell'ambulatorio chirurgico accompagnata da un familiare;
- una volta eseguita la procedura la paziente viene fatta riposare in una saletta per circa 30 minuti; le pazienti sono informate che possono rimanere presso l'ambulatorio anche tutta la mattinata; in genere si prevede una permanenza tra i 45 e i 240 minuti. Le pazienti Rh negative devono attendere l'esecuzione dell'immunoprofilassi che viene praticata con un farmaco distribuito dal Centro Trasfusionale, disponibile a fine mattinata;
- nei casi in cui si rilevino risultati patologici o che richiedono approfondimenti con altre indagini, le pazienti vengono contattate dal personale della Genetica Medica che fornisce tutte le informazioni del caso;
- il personale medico è a disposizione per chiarimenti anche al momento del ritiro dei referti.

#### Giorni ed orari di attività:

- il martedì dalle 8.00 alle 14.00 si eseguono amniocentesi
- altre procedure non programmabili, tra cui trasfusioni fetali, agoaspirazioni fetali, amniocentesi evacuative, possono essere eseguite tutti i giorni, dal lunedì al venerdì, a seconda delle necessità.



Nel periodo estivo o nei periodi pre o post-festivi (Natale, Pasqua, festività infrasettimanali) i giorni e gli orari di esecuzione delle procedure indicate possono variare.

Tale programmazione viene stabilita con notevole anticipo così da informare le pazienti già al momento della prenotazione.

Per poter effettuare la prenotazione è necessario avere a disposizione l'impegnativa del medico con riportata la tecnica diagnostica richiesta ( amniocentesi precoce, ecc.)

Le amniocentesi e i prelievi di villi coriali devono essere eseguiti in periodi ben precisi di gravidanza. I tempi di attesa tra prenotazione ed esecuzione dell'indagine sono legati al raggiungimento dell'epoca gestazionale opportuna.

Al momento dell'esecuzione della tecnica diagnostica prenatale viene rilasciato alla paziente un referto preliminare con spiegazione di quanto eseguito e la data del ritiro del referto dell'indagine prenatale effettuata.

I tempi di risposta delle procedure di diagnosi prenatale differiscono a seconda della tecnica e del test richiesto. Ad esempio lo studio del cariotipo fetale, che rappresenta l'indagine più frequentemente effettuata, richiede circa 4 giorni se eseguito su sangue fetale e circa 3-4 settimane sul liquido amniotico o sui villi coriali. I tempi riportati non possono essere modificati nei casi urgenti in quanto sono strettamente legati alle tecniche di laboratorio.

**I referti si ritirano presso la segreteria degli ambulatori di Genetica con i seguenti orari :**

Tutti i giorni ( dal giorno indicato sul referto consegnato alla paziente) dalle 12,00 alle 13,00 (dal lunedì al venerdì).

**Lista di attesa**

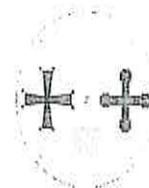
È attivata una lista di attesa per l'amniocentesi.

I criteri per la gestione di tale lista sono stabiliti secondo le priorità cliniche e secondariamente organizzative.

Quando una paziente disdice un appuntamento per l'amniocentesi si chiama la paziente in lista di attesa che soddisfa i criteri stabiliti e risulta ancora nell'epoca gestazionale opportuna.

**Documentazione necessaria**

Al momento della prenotazione vengono fornite dettagliate indicazioni sulla documentazione da presentare il giorno del prelievo (saranno disponibili informazioni su moduli prestampati che verranno consegnati alle pazienti che prenotano direttamente presso gli ambulatori o inviate tramite fax o e-mail ).



### ***Ritiro del referto***

Precedentemente sono stati riportati gli orari di apertura della segreteria per il ritiro dei referti. Si precisa che il referto può:

- essere ritirato personalmente consegnando il "Report per la consegna di documentazione sanitaria di diagnosi e cura all'interessato" (consegnato al momento nell'esecuzione della diagnosi prenatale;
- essere ritirato da persona delegata; in questo caso la paziente deve compilare il Report sopracitato indicando la persona delegata che **dovrà presentarsi munito di un proprio documento di riconoscimento e fotocopia di un documento del delegante.**
- L'attività svolta presso l'ambulatorio di diagnosi prenatale si avvale dell'ausilio delle strumentazioni ecografiche adeguate agli standard richiesti per l'esecuzione di procedure diagnostiche invasive.  
Il personale medico ha un'esperienza pluridecennale nell'esecuzione di queste procedure. E' garantito un continuo aggiornamento sia per quanto riguarda gli aspetti tecnici, sia per quanto riguarda le possibilità diagnostiche di laboratorio.

L'attività dell'ambulatorio si avvale della collaborazione con i reparti di Genetica Medica, Neonatologia, Cardiologia pediatrica, ecc.. Gli aspetti collaborativi con questi reparti vengono riportati nella stesura dei percorsi diagnostici/ terapeutici.

## ALLEGATI

### INFORMATIVA PER INDAGINI INVASIVE

Nella popolazione generale il 95-97% dei neonati nasce senza difetti congeniti. Dal 3 al 5% dei neonati hanno un difetto congenito, ossia un problema di salute presente già prima della nascita. I difetti congeniti sono prodotti nella maggior parte dei casi (60-70%) da cause non identificabili, il 20% è dovuto ad alterazioni sporadiche dei geni o su base ereditaria. Solo il 10% è dovuto ad alterazioni cromosomiche di numero e di struttura. Le più frequenti anomalie di numero dei cromosomi sono la trisomia 21 (sindrome di Down), la trisomia 18 (sindrome di Edwards) e la trisomia 13 (sindrome di Patau). Tra le anomalie cromosomiche di numero non rare da riscontrare vi sono quelle dei cromosomi X e Y, che presentano quadri molto variabili. Lo studio dei cromosomi fetali permette anche l'identificazione di alterazioni di struttura dei cromosomi (traslocazioni, delezioni inversioni, "marker") che possono essere ereditate da un genitore (portatore sano) o che possono verificarsi per la prima volta nelle cellule del feto. Quando una di queste situazioni è presente nel feto viene richiesto il sangue dei genitori per completare la diagnosi. Nelle indagini invasive rientrano: - - amniocentesi - funicolocentesi

### Amniocentesi (scheda informativa)

L'amniocentesi consiste nell'aspirazione di 15-20 ml di liquido amniotico tramite un ago attraverso l'addome materno sotto guida ecografica.

Si effettua dalla 15<sup>a</sup> settimana di gestazione e preferibilmente non oltre la 18<sup>a</sup> settimana.

Viene eseguita sotto controllo ecografico che permette di rilevare il battito cardiaco fetale, la posizione del feto, la presenza di eventuali impedimenti o controindicazioni all'esecuzione del prelievo.

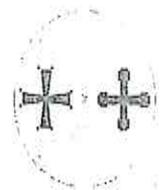
Non è prevista anestesia. La maggior parte delle pazienti che si sottopone a prelievo riferisce un fastidio sopportabile.

Il prelievo viene preceduto da un'accurata disinfezione dell'addome.

Dopo l'esecuzione dell'amniocentesi vengono confermati i parametri di vitalità fetale (battito cardiaco e movimenti).

In caso di incompatibilità Rh (gravida Rh negativa e partner Rh positivo) viene somministrata previo consenso informato) una dose di immunoglobuline anti-D per via intramuscolare; il test di Coombs eseguito nei tre mesi successivi alla somministrazione delle gamma immunoglobuline risulterà positivo.

**Rischi materni:** estremamente rari. Piccole perdite di liquido amniotico in genere non hanno significato per la prosecuzione della gravidanza, ma è utile un controllo ecografico della vitalità fetale e della quantità di liquido amniotico residuo.



**Rischi fetali:** il rischio aggiuntivo di aborto dopo amniocentesi è stimato intorno allo 0.5-1% nella letteratura internazionale ed è confermato nella nostra esperienza. L'aborto può essere causato da rottura del sacco amniotico, contrazioni, infezioni.

Il liquido amniotico prelevato viene impiegato per l'analisi citogenetica (cariotipo fetale) ed anche per il dosaggio dell'Alfafetoproteina (AFP): quando il valore di questa sostanza è elevato, indica la necessità di un accurato esame ecografico della morfologia fetale con particolare attenzione ai difetti di chiusura della parete addominale e della colonna vertebrale.

Può essere necessario eseguire un secondo prelievo di liquido amniotico e/o di sangue fetale (funicolocentesi) quando:

- non si ottiene una coltura sufficiente per l'analisi dei cromosomi;
- viene identificato un mosaicismo fetale (coesistenza di due linee cromosomiche di cui una normale e una con alterazione cromosomica).

Le tecniche di laboratorio utilizzate per giungere al referto citogenetico hanno un elevato grado di affidabilità. Esistono tuttavia situazioni particolari che non possono essere identificate: è possibile che la crescita di colture di linee cellulari materne o la presenza di mosaicismo fetale non venga riscontrato nelle cellule esaminate.

**Consenso informato all'esecuzione di AMNIOCENTESI  
DIAGNOSI PRENATALE**

Referenti: .....

Io sottoscritta ..... nata il .....  
a .....dichiaro di essere stata informata che:

L'amniocentesi consiste nell'aspirazione di 15-20 ml di liquido amniotico tramite un ago attraverso l'addome materno sotto guida ecografica.

Si effettua dalla 15° settimana di gestazione e preferibilmente non oltre la 18° settimana.

Viene eseguita sotto controllo ecografico che permette di rilevare il battito cardiaco fetale, la posizione del feto, la presenza di eventuali impedimenti o controindicazioni all'esecuzione del prelievo.

Non è prevista anestesia. La maggior parte delle pazienti che si sottopone a prelievo riferisce un fastidio sopportabile.

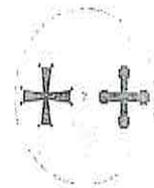
Il prelievo viene preceduto da un'accurata disinfezione dell'addome.

Dopo l'esecuzione dell'amniocentesi vengono confermati i parametri di vitalità fetale (battito cardiaco e movimenti).

In caso di incompatibilità Rh (gravida Rh negativa e partner Rh positivo) viene somministrata previo consenso informato) una dose di immunoglobuline anti-D per via intramuscolare; il test di Coombs eseguito nei tre mesi successivi alla somministrazione delle gamma immunoglobuline risulterà positivo.

**Rischi materni:** estremamente rari. Piccole perdite di liquido amniotico in genere non hanno significato per la prosecuzione della gravidanza, ma è utile un controllo ecografico della vitalità fetale e della quantità di liquido amniotico residuo.

**Rischi fetali:** il rischio aggiuntivo di aborto dopo amniocentesi è stimato intorno allo 0.5-1% nella letteratura internazionale ed è confermato nella nostra esperienza. L'aborto può essere causato da rottura del sacco amniotico, contrazioni, infezioni.



Il liquido amniotico prelevato viene impiegato per l'analisi citogenetica (cariotipo fetale) ed anche per il dosaggio dell'Alfafetoproteina (AFP): quando il valore di questa sostanza è elevato, indica la necessità di un accurato esame ecografico della morfologia fetale con particolare attenzione ai difetti di chiusura della parete addominale e della colonna vertebrale.

Può essere necessario eseguire un secondo prelievo di liquido amniotico e/o di sangue fetale (funicolocentesi) quando:

- Non si ottiene una coltura sufficiente per l'analisi dei cromosomi
- viene identificato un mosaicismo fetale (coesistenza di due linee cromosomiche di cui una normale e una con alterazione cromosomica). Questi casi vengono spiegati e discussi in uno specifico colloquio con il medico genetista.

Le tecniche di laboratorio utilizzate per giungere al referto citogenetico hanno un elevato grado di affidabilità. Esistono tuttavia situazioni particolari che non possono essere identificate: è possibile che la crescita di colture di linee cellulari materne o la presenza di mosaicismo fetale non venga riscontrato nelle cellule esaminate.

Avendo ben compreso quanto riportato ed avendo potuto discutere e chiarire i miei dubbi riguardo limiti, rischi e complicanze dell'esame durante il colloquio preliminare, decido che l'esame venga effettuato e, con questo consenso, lo richiedo.

Data ..... Firma.....

Io sottoscritto Dott. .... ho verificato la comprensione della paziente.

Data ..... Firma..... n° badge .....

### **FUNICOLOCENTESI (scheda informativa)**

La funicolocentesi consiste nel prelievo dal cordone ombelicale (funicolo) di modesto quantitativo di sangue fetale (2-5 cc).

Si effettua solitamente dopo la 18<sup>o</sup> settimana di gestazione; in epoca gestazione superiore alla 24<sup>o</sup> settimana è necessario il digiuno.

La manovra si effettua per via transaddominale con agocannula, sotto guida ecografica, in campo sterile, in anestesia locale con eventuale sedazione materna e fetale (se necessaria) e richiede da pochi minuti a mezz'ora.

Indicazione alla manovra è generalmente la presenza di mosaicismo su cellule ottenute da amniocentesi.

In caso di incompatibilità Rh (gravida Rh negativa e partner Rh positivo) viene somministrata previo consenso informato) una dose di immunoglobuline anti-D per via intramuscolare; il test di Coombs eseguito nei tre mesi successivi alla somministrazione delle gamma immunoglobuline risulterà positivo.

**Rischi materni:** comparsa di attività contrattile, rottura delle membrane.

**Rischi fetali:** infezione intrauterina; aborto o parto pretermine (1-2.7% dei casi).

La prognosi della gravidanza può evolvere verso esiti infausti in correlazione all'epoca della gravidanza ed alla gravità della patologia fetale.

E' possibile che il quantitativo di sangue prelevato, a causa di difficoltà tecniche contingenti, non sia in quantità sufficiente per le indagini di laboratorio sopra riportate.

**Consenso informato per**

**FUNICOLOCENTESI**

**DIAGNOSI PRENATALE**

Referenti: .....

Io sottoscritta .....nata il .....

A .....dichiaro di essere stata informata che:

La funicolocentesi consiste nel prelievo dal cordone ombelicale (funicolo) di modesto quantitativo di sangue fetale (2-5 cc).

Si effettua solitamente dopo la 18<sup>o</sup> settimana di gestazione; in epoca gestazione superiore alla 24<sup>o</sup> settimana è necessario il digiuno.

La manovra si effettua per via transaddominale con agocannula, sotto guida ecografica, in campo sterile, in anestesia locale con eventuale sedazione materna e fetale (se necessaria) e richiede da pochi minuti a mezz'ora.

Indicazione alla manovra è generalmente la presenza di mosaicismo su cellule ottenute da amniocentesi.

In caso di incompatibilità Rh (gravida Rh negativa e partner Rh positivo) viene somministrata previo consenso informato) una dose di immunoglobuline anti-D per via intramuscolare; il test di Coombs eseguito nei tre mesi successivi alla somministrazione delle gamma immunoglobuline risulterà positivo.

**Rischi materni:** comparsa di attività contrattile, rottura delle membrane.

**Rischi fetali:** infezione intrauterina; aborto o parto pretermine (1-2.7% dei casi).

La prognosi della gravidanza può evolvere verso esiti infausti in correlazione all'epoca della gravidanza ed alla gravità della patologia fetale.

E' possibile che il quantitativo di sangue prelevato, a causa di difficoltà tecniche contingenti, non sia in quantità sufficiente per le indagini di laboratorio sopra riportate.

Avendo ben compreso quanto riportato ed avendo potuto discutere e chiarire i miei dubbi riguardo limiti, rischi e complicanze dell'esame durante il colloquio preliminare, decido che l'esame venga effettuato e, con questo consenso, lo richiedo.

Data ..... Firma.....

Io sottoscritto Dott. .... ho verificato la comprensione della paziente.

Data ..... Firma..... n° badge .....