



## MOVIMENTO “CON CRISTO PER LA VITA”

### SCHEDE DI BIOETICA

#### LA DIAGNOSI PRENATALE

##### ASPETTI GENERALI

La diagnosi prenatale è l'insieme delle tecniche strumentali e di laboratorio finalizzate alla identificazione di patologie prima della nascita; viene effettuata su parametri morfologici, oppure biochimici (legati al metabolismo dell'embrione), oppure cromosomici e genetici.

Possiamo analizzare, per comodità, la diagnosi prenatale in 2 sezioni:

1. **La diagnosi genetica preimpianto (D.G.P.)** legata alle tecniche di fecondazione artificiale (vedi apposita scheda), che prevede la diagnosi genetica degli embrioni formati in vitro, prima del loro trasferimento nel grembo materno. Essa viene attuata allo scopo di selezionare e poi di trasferire nella madre solo embrioni “sani” , eliminando quindi quelli “difettosi” perché affetti da patologie (quali malattie genetiche od alterazioni cromosomiche).

La D.G.P. non è priva di errori ed i risultati dovrebbero essere sempre confermati da uno studio post-impianto, eseguito cioè durante la gravidanza, mediante ad es. una amniocentesi.

La D.G.P. si esegue prelevando da ciascun embrione (ottenuto con la fecondazione artificiale) allo stadio di morula (formata da 8 blastomeri o cellule), non più di 2 blastomeri (cellule), entro il 3° giorno dalla fecondazione ( attualmente su alcune blastocisti si è arrivati a prelevare fino a 10-15 cellule); di queste cellule prelevate si analizza il Dna; se non vengono rilevate patologie, gli embrioni vengono trasferiti in utero oppure congelati, altrimenti vengono “scartati”, ossia uccisi. La D.G.P. utilizza perciò una procedura invasiva, nociva per l'embrione, perché il prelievo dei blastomeri provoca una pesante alterazione dei delicati processi che permettono di stabilire il corretto pattern corporeo dell'embrione e conseguentemente ne danneggia il successivo sviluppo, ed inoltre perché provoca un elevato numero di embrioni “scartati”, cioè uccisi.

Esiste anche la D.G.P. eseguita solo sugli ovociti materni (precedentemente prelevati per essere utilizzati per la fecondazione artificiale). Questa tecnica si esegue analizzando i globuli polari, che vengono espulsi dagli ovociti; il primo globulo polare viene espulso prima della fecondazione artificiale e quindi il suo esame non danneggia l'embrione: l'analisi effettuata solo a questo livello consente però solo dei risultati limitati; il secondo globulo polare viene espulso dopo la fecondazione quando l'embrione ha già iniziato il suo processo di formazione, e quindi la sua analisi provoca gravi danni, se non addirittura la morte, dell'embrione.

La D.G.P. in sostanza non viene utilizzata per curare, ma per selezionare gli embrioni “buoni” ed uccidere gli embrioni “qualitativamente non adeguati agli standard desiderati”.

Il rilievo etico riguarda sempre la perdita dell'embrione: ecco perché tali valutazioni si riflettono non solo sul desiderio giusto della coppia di avere un bambino ma anche sulle modalità, sui mezzi e le tecniche che vengono attuate per ottenerlo.

2. **La Diagnosi prenatale post impianto dell'embrione (D.P.)** viene effettuata dopo che l'embrione si è impiantato nell'utero; consiste in un insieme di indagini che consentono di controllare e di valutare lo stato di salute dell'embrione e del feto, dalle primissime fasi di sviluppo fino al parto, con lo scopo di evidenziare eventuali patologie che possono avere diversa natura (cromosomiche, infettive, ematologiche, morfologiche e fisiopatologiche).

Le procedure di diagnosi prenatale vengono solitamente distinte in non invasive ed invasive.

a) **PROCEDURE NON INVASIVE** : analizzano il feto dall'esterno, senza rischi di alterazioni o danni per il feto e per la madre (che invece possono derivare dall'uso di procedure invasive).

- **Traslucenza nucale;**
- **Risonanza magnetica nucleare;**
- **Bi-Test;**
- **Tri-Test;**
- **Ecografia morfologica o genetica.**
- **Analisi del Dna libero fetale circolante nel sangue materno:** consiste nell'analisi di un campione di sangue materno nel quale circolano, a partire dalla 9<sup>a</sup>-10<sup>a</sup> settimana di gestazione, frammenti del Dna del feto; lo scopo è di rilevare eventuali anomalie cromosomiche del feto, quali la trisomia 13 (sindrome di Patau), la trisomia 18 (sindrome di Edwards) oppure la trisomia 21 (sindrome di Down).

Le procedure non invasive, normalmente, sono solo dei test statistici o probabilistici indiretti che forniscono una percentuale di probabilità (non la sicurezza) che il feto sia affetto da patologie. L'unico test non invasivo che sembrerebbe aver ottenuto ottimi risultati (in termini di affidabilità), è l'analisi del Dna libero, che, secondo i dati forniti dai laboratori che lo utilizzano, ha una attendibilità superiore al 99%. Tuttavia, se il test risulta positivo, le procedure non invasive, di solito, devono essere seguite da ulteriori analisi (invasive e quindi pericolose per il feto) per avere la conferma del rischio evidenziato.

b) **PROCEDURE INVASIVE** : comportano la penetrazione nella cavità uterina e nel compartimento amniotico, con il prelievo di materiale embrio-fetale, quali sangue fetale (cordocentesi o funicolocentesi) o liquido amniotico (amniocentesi) oppure tessuti annessiali (villocentesi), allo scopo di indagare sospette patologie cromosomiche correlate a quadri di malformazione. Sono procedure che, anche se eseguite con la massima accuratezza, presentano rischi per il feto (aborto o parto prematuro). E' chiaro inoltre che quanto più una diagnostica da informazioni accurate e precise sulle probabili patologie, tanto più da un lato aumentano le possibilità terapeutiche ma, dall'altro lato, se la indagine è fatta con fini di non accettazione del figlio "non perfetto", aumenta la tentazione di eliminare il figlio non rispondente alle proprie aspettative.

- **Villocentesi:** serve per evidenziare la presenza di eventuali anomalie cromosomiche (ad es. la sindrome di Down) o malattie genetiche ereditarie (ad es. la fibrosi cistica e la distrofia muscolare); consiste nel prelievo di un campione dei villi coriali, che rappresentano il tessuto che darà luogo alla placenta; il prelievo viene usualmente effettuato tra la 10<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana di gravidanza; comporta un rischio di aborto del feto intorno all'1%; ha una percentuale di errore (di mosaicismo)(falsi positivi) che può arrivare al 10%.
- **Amniocentesi:** serve per individuare anomalie dei cromosomi (ad es. la sindrome di Down), oppure patologie genetiche ereditarie (ad es. la fibrosi cistica e la distrofia muscolare) e metaboliche; il liquido amniotico contiene molte informazioni, perché contiene le cellule che originano dalla pelle, dai polmoni, dalla vescica e da tanti altri tessuti del feto; l'esame consiste nel prelievo di circa 20 cc. di liquido amniotico per via trans-addominale; il prelievo va eseguito tra la fine della 15<sup>a</sup> e la 18<sup>a</sup> settimana di gestazione; comporta un rischio di aborto inferiore all' 1% (dipendente anche dalla esperienza di chi la esegue); ha una percentuale di errore (falsi positivi) intorno allo 0,5%-1%. Attualmente si possono praticare 5 diversi tipi di amniocentesi, con crescenti possibilità di indagine e di diagnosi di patologie: a) tradizionale, b) con studio parziale del Dna, c) molecolare, d) molecolare con studio parziale del Dna, e) genomica (NGPD).
- **Cordocentesi (funicolocentesi):** serve per individuare eventuali anomalie cromosomiche o genetiche, ed anche le anemie fetali o patologie ematologiche fetali; consiste nel prelievo di sangue dal cordone ombelicale, che viene effettuato intorno alla 18<sup>a</sup> settimana; è un esame più invasivo dei 2 precedenti e comporta un tasso di aborto del feto, legato alla procedura, che è intorno al 2-3%.

- **Placentocentesi:** consiste nel prelievo del sangue fetale mediante una puntura della placenta; c'è il rischio che il campione prelevato sia "inquinato" dalla presenza di sangue materno: in tal caso il prelievo va ripetuto; comporta un alto tasso di abortività (che può arrivare anche al 10%).
- **Fetoscopia;** tecnica ormai poco applicata; consiste nell'introduzione nell'utero di uno strumento a fibre ottiche (fetoscopio) per vedere le eventuali malformazioni del feto, fare prelievi di sangue, della cute e del fegato; viene effettuata tra la 18<sup>a</sup> e la 20<sup>a</sup> settimana; serve per diagnosticare alcune malattie come la emofilia o patologie metaboliche. Comporta gravi rischi per il feto (fino al 6% di perdita fetale).

E' quindi essenziale evidenziare 2 aspetti: 1) le tecniche di diagnosi prenatale (invasive) comportano sempre un rischio di danni gravi ed addirittura di aborto legato alle tecniche stesse; 2) le tecniche di diagnostica prenatale (invasive e non invasive) sono tecniche che comportano sempre una percentuale di errore (per quanto piccola essa sia, mette a rischio la vita di esseri umani); ci sono casi che, a fronte di una diagnosi di malformazione o patologia, hanno visto nascere bambini sani o con piccoli "problemi" (molto inferiori al diagnosticato); spesso la stessa anomalia genetica può avere effetti molto diversi da individuo ad individuo; alcune malattie possono presentarsi con gravità diversa ed in età diverse.

In sostanza la diagnosi prenatale può, per alcune patologie, identificare l'anomalia genetica, ma non può predire se il nascituro svilupperà la malattia in forma lieve o grave, né prevedere l'età di esordio.

La riflessione etica evidenzia l'assoluta necessità che: 1) la diagnosi prenatale non diventi un esame di routine, quasi un obbligo per le donne incinte di età superiore ai 35 anni, ma sia applicata solo nei casi effettivamente necessari (ossia ove presenti chiare indicazioni mediche), e con l'intento di curare (azione assolutamente possibile in numerosi casi) i feti affetti da patologie, e non di "scartarli"; 2) all'esame segua la competente ed onesta consulenza (genetica, medica, psicologica e possibilmente spirituale) di una equipe multidisciplinare (cd. counselling prenatale), che fornisca ai genitori un quadro corretto e completo della situazione, e faccia presente le eventuali possibili terapie che attualmente sono praticabili sul feto; il feto, infatti, deve essere considerato un paziente a tutti gli effetti, che ha diritto ad essere curato come tutti gli altri pazienti.

Attualmente la medicina prenatale consente, se correttamente applicata, di risolvere, parzialmente o totalmente, delle patologie, e quindi di non "costringere" molti genitori a decidere di abortire, ossia di uccidere il bambino; capita infatti che la decisione di abortire, sia una scelta che dipende, oltre che da diagnosi sbagliate o non correttamente approfondite, e nemmeno correttamente comunicate, anche dalla solitudine nella quale vengono lasciati i genitori (di fronte ad un esito "infausto" della diagnosi), e dalle pressioni esterne (lo stesso personale sanitario, congiunti, amici, contesto culturale e sociale), che spingono per avere il figlio "perfetto" a tutti i costi.

Va comunque ribadito con forza che ogni persona neoconcepita ha un valore intrinseco inestimabile, che nessuna patologia (tanto più se presunta) può diminuire. Perciò, anche nel caso in cui gli esami diagnostici prevedano la nascita di un bambino o di una bambina con gravi "problemi", nessuno ha il diritto di ucciderlo/a, ma anzi questa nuova persona richiede un supplemento di amore e di attenzione e di cure competenti. Anche nel caso in cui la diagnosi preveda (anche con una certa sicurezza) che il bambino o la bambina avranno una vita breve o brevissima (in alcuni casi poche ore), vale comunque la pena di portare avanti la gravidanza e di farlo/a nascere, nella consapevolezza che non è la lunghezza cronologica della vita che ne misura la intrinseca qualità e dignità.

Riguardo a questi 2 ultimi aspetti (cure in utero ed accettazione della vita anche se segnata da gravi patologie ed addirittura di durata brevissima), va segnalata l'esperienza del Centro di Diagnosi e Terapia Fetale del Policlinico Gemelli di Roma, diretto dal Prof. Giuseppe Noia, che sinteticamente riportiamo solo con alcune modalità esemplificative ottenute in più di 5000 interventi negli ultimi 30 anni e con tasso di sopravvivenza variabile, a secondo della patologia, dal 40% al 90%.

L'esperienza di questo Centro di avanguardia dimostra come, l'embrione prima, e il feto poi, può essere considerato «**un paziente**», a tutti gli effetti.

Ma quali sono le evidenze scientifiche che motivano questa definizione?

Le evidenze sono quelle che ormai la letteratura internazionale ha consacrato e che aumentano anno dopo anno nelle riviste di specializzazione prenatale.

Utilizzando l'aiuto dell'ecografia "il **medico del feto**", può raggiungere con un ago lungo 15 cm e di pochissimi millimetri di diametro, il cordone ombelicale del feto (**cordocentesi o funicolocentesi**) ed effettuare gli esami che si praticano nell'adulto: *azotemia, glicemia, emocromo, coagulazione, indagini ormonali e genetiche.*

Se il feto è anemico attraverso la stessa via si può effettuare la **trasfusione di sangue** ( approccio intravascolare o endoperitoneale ) correggere l'anemia o gli altri stati patologici. In tal modo negli ultimi 15 anni la sopravvivenza dei feti è passata dal **60% al 92%**. In altri casi possiamo iniettare nella circolazione del

feto farmaci o albumina, quando necessario.

Connesso a questo approccio spesso è la **curarizzazione fetale**. Infatti in alcuni casi il feto è estremamente mobile o addirittura impugna l'ago e lo disloca dal cordone ombelicale, compromettendo la procedura. In tali casi iniettando nel gluteo o direttamente nel vaso un farmaco immobilizzante ( curarizzazione ) si può effettuare la procedura e riosservare la normalità dei movimenti del feto dopo 30 minuti.

In altri casi la presenza di una **cisti ovarica** in un feto femmina comporta il drenaggio, sempre con un ago eco-guidato, del contenuto liquido della cisti: questo perchè, se essa è di dimensioni voluminose, si potrebbe avere una torsione, la necrosi e la perdita dell'ovaio fetale. Per impedire ciò si drena il contenuto cistico, dopo aver effettuato un'anestesia sulla cute del feto in dosi proporzionali al suo feto stimato. Negli ultimi 10 anni, **24 feti di sesso femminile hanno subito un drenaggio di cisti ovariche** mono-bilaterali senza alcuna complicazione materno-fetale. Evitando la torsione del peduncolo ovarico, hanno conservato ambedue le ovaie e la loro capacità gestazionale futura.

Un altro modo invasivo di curare il bambino con rottura precoce delle membrane (fra 16 e 28 settimane di gestazione) è quello di infondere 100-300 cc di soluzione salina riscaldata a 37° mediante un amniocentesi : tale metodica, definita **amnioinfusione**, può essere considerata una tecnica che mira a preparare, ricostituendo l'asse rene-polmone, la funzione respiratoria del feto in previsione di una nascita con grave prematurità. L'importanza di questa terapia risiede nel fatto che, anche se il liquido che noi immettiamo viene perduto nei giorni successivi, tuttavia viene stimolata la deglutizione del feto e la sua urinazione, meccanismo per il quale si aiuta il polmone fetale a maturare e ad essere pronto ad espandersi in caso di parto prematuro. Con questa metodica la **sopravvivenza** osservata in queste gravidanze, è passata, **negli ultimi 15 anni dallo 0% al 40-60%**.

Questa modalità di cura ( **approccio transamniotico** ) mediante amnio-infusione è stata usata dal gruppo del Prof. Noia in due pazienti con **distiroidismo materno e grosso gozzo ipotiroidico fetale**: condizioni queste per le quali si prospettava una grave compromissione della crescita e ritardo mentale. Dopo aver evidenziato con l'ecografia che i lobi della tiroide erano molto ingranditi e che la tiroide non funzionava per il blocco indotto dal gozzo, è stato iniettato l'ormone tiroideo nel liquido amniotico: il feto, in ambedue i casi, ha deglutito la medicina iniettata e dopo 9 giorni il gozzo è completamente scomparso in un caso, permettendo anche l'espletamento del parto per via vaginale. Nel secondo caso il gozzo è scomparso dopo 11 giorni. Il follow-up dei due bambini fino a 15 anni è perfettamente normale.

Altri metodi di curare il bambino prima della nascita, con patologie da scompenso cardiaco fetale e presenza di liquidi in molte cavità del corpo, sono rappresentate da quella che viene definita la **terapia fetale integrata**: con questo termine si intende un approccio terapeutico al feto non invasivo, oppure invasivo. Il primo aspetto si concretizza nel somministrare un farmaco alla madre, (molto frequentemente digitale in dosi adeguate ). Questo farmaco passando la placenta raggiunge il cuore fetale e si oppone all'effetto negativo dello scompenso.

Contemporaneamente si procede per via invasiva ( sempre con un ago eco-guidato ) a drenare i liquidi presenti nella pancia del feto ( **paracentesi** ) o nel torace del feto ( **toracentesi** ). Togliere questi liquidi migliora la circolazione del feto e restituisce la capacità gestazionale a quelle madri che pensavano ad un bambino ormai perduto. Con questo approccio **la sopravvivenza è passata dal 10% al 60%**.

Altre modalità sono rappresentate da quelle condizioni in cui la gravidanza gemellare si complica con una condizione chiamata **sindrome da trasfusione feto-fetale** per la quale la prognosi di ambedue i feti è estremamente negativa (mortalità perinatale del 90%). Nella esperienza del Gemelli ( **più di 200 procedure** ) l'eccessiva presenza di liquido amniotico veniva affrontata asportandone grandi quantità ( fino a 2,5 litri ) per diverse settimane al fine di migliorare la perfusione placentare e evitare, con la rottura delle membrane, la grande prematurità. Con tale metodica ( **amnio-riduzione** ) la **sopravvivenza dei casi trattati è passata dal 12% al 42%**.

L'approccio intraurinario rappresenta una metodologia di diagnosi e terapia fetale qualora un feto presenti una malformazione urinaria che impedisca l'uscita dell'urina attraverso l'uretra. In tali situazioni è possibile valutare la funzionalità dei reni prelevando con un ago eco-guidato una quantità di urina ( **cistocentesi o vescicocentesi** ) sulla base della quale poi decidere se posizionare o meno un piccolo catetere in vescica, permettendo al feto di urinare attraverso l'addome. In tal modo si ottiene un doppio risultato: evitare che l'accumulo di urina danneggi irreparabilmente i reni e permettere la presenza di una quantità adeguata di liquido amniotico che stimoli la maturazione dei polmoni. Con questi approcci e in varie condizioni la sopravvivenza si è raddoppiata passando con l'integrazione di varie metodiche, negli ultimi 15 anni, dal 35 al 68% .

Questi risultati sono stati ormai validati a livello nazionale ed internazionale e sono diventati patrimonio della cultura della medicina fetale. E' ovvio che i criteri che hanno guidato il raggiungimento di questi risultati erano essenzialmente 3:

- 1) **La considerazione del feto come paziente da trattare con un approccio individualizzato e personalizzato**
- 2) **Un bilanciamento etico rigoroso che ha fatto scegliere in tutte le occasioni metodiche invasive con un rischio eticamente accettabile e proporzionato**
- 3) **Un counseling alla coppia che fosse estremamente veritiero sulle possibilità di terapia di quel feto e rifuggisse da forme di accanimento terapeutico.**

Tutto l'apporto culturale finalizzato alla terapia prenatale (invasiva e non invasiva) è stato seguito parallelamente, negli ultimi 10 anni in particolare, da studi nell'animale sperimentale (*Ovis Aries Comisana*) con la creazione di modelli di tipo malformativo e la sua successiva correzione prenatale (***atresia delle vie biliari, ostruzione intestinale, mega-vescica patologica, idro-uretere nefrosi bilaterale da chiusura dell'uretra prossimale, spina bifida***).

Negli ultimi 12 anni è stato creato un modello finalizzato alla cura delle malattie genetiche. Tale modello è stato ottimizzato nel corso degli anni utilizzando una procedura di immissione ecoguidata di cellule staminali dal cordone ombelicale, dal liquido amniotico e dalla Gelatina di Warthon, nella cavità celomatica dell'ovino (specie *Ovis Aries Comisana*). Si tratta, quindi, di un modello di xeno-trapianto (cellule staminali da cordone umano prelevato dopo consenso informato della paziente) immesse in epoche gestazionali molto precoci (40-46 giorni di età gestazionale) in feto di pecora, in un sito posto fuori dal corpo del ricevente. Recentemente tale approccio è stato effettuato per via transvaginale e in epoca gestazionale ancora più precoce (35-40 giorni).

Il modello di trapianto prenatale con approccio celomatico è stato positivamente accolto dalla letteratura non solo per la relativa invasività e riproducibilità ma soprattutto per le basi concettuali che tale approccio permette. Infatti, l'immissione di staminali 4 settimane prima rispetto alle altre procedure favorisce il superamento della conflittualità immunologica, che, secondo le recenti valutazioni è l'unico vero ostacolo alla persistenza del trapianto. L'estrapolazione di questo modello dalla sperimentazione animale alla pratica clinica nell'umano ha bisogno di molte conferme immunobiologiche. Tuttavia, l'originalità del progetto e la continuità anche di tipo concettuale che lega queste procedure alla cura di malattie fetali ci permette di proporre questo filone di ricerca come una responsabilità istituzionale, storica e culturale cui non ci si può sottrarre così come non ci si può sottrarre dall'affermare che tali risultati sono il frutto di una Scuola che vede nel bambino non nato un paziente a tutti gli effetti.

Riguardo al tema dell'accompagnamento dei feti "cosiddetti" terminali (ossia che oggettivamente sono destinati a morire poche ore o pochi giorni dopo la nascita, a causa di una malformazione anatomica o problemi genetici che ne rendono impossibile la sopravvivenza), va segnalato che il Centro di Diagnosi e Terapia fetale (Day Hospital) del Policlinico Gemelli di Roma, con la collaborazione delle famiglie con figli affetti da queste patologie, ha realizzato un approccio simbiotico, scientifico e testimoniale con la nascita dell'Associazione "La Quercia Millenaria – Onlus" che ha introdotto in Italia il cosiddetto "Hospice Perinatale", dove si attua il "Perinatal Caring", ossia si attua un corretto ed onesto counselling prenatale (che spesso consente di evitare l'aborto dovuto ad abbandono e solitudine), si curano patologie prenatali anche con quegli interventi chirurgici in utero già evidenziati, e, nel caso di diagnosi di patologia incurabile, si attua una strategia di elaborazione del lutto futuro che entra nella strategia del cammino condiviso (l'accompagnamento) frutto della visione della **MEDICINA CONDIVISA**; questa esperienza si sta estendendo anche ad altri ospedali (ad es. Pisa, Verona e Cosenza).