

# INDICAZIONI ALLA DIAGNOSI GENETICA PRENATALE. OSSERVAZIONI SU UNA CASISTICA DI 9594 CASI

Elena Rotundo<sup>1</sup>, Ferdinando Chiavazza<sup>1</sup>, Lamberto Camurri<sup>2</sup>, Giovanni Piantelli<sup>1</sup>,  
Carla Verrotti Di Pianella<sup>1</sup>, Salvatore Gizzo, Giovanni Battista Nardelli.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Ginecologica ed Ostetrica – Università di Parma – Direttore: Prof. Giovanni B. Nardelli

<sup>2</sup>Mendel, Servizi in genetica umana, Reggio Emilia, Italy

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. Elena Rotundo

Università di Parma

Viale Gramsci 14, 43200 Parma (PR) Italia

tel: +39 0521702434; fax: +39 0521290508; e-mail: rotundoelena77@yahoo.it

## ABSTRACT

All the 9594 cases of pregnant patients were examined by several verifications, with the aim to individuate increasing risk to have an embryo affected by chromosomal abnormalities. The comparison with really found karyotype, demonstrated that only the over 35 years old mother age, the revealing of nuchal translucency (NT) over the 4 mm, and a positive anamnesis for pre-existing chromosomal pathology, justify to have recourse to an invasive prenatal diagnosis. All usual biochemical tests, instead, have not proved yet to possess an enough efficient predictive capability.

**Key words:** *prenatal diagnostics; nuchal translucency; biochemical tests*

## RIASSUNTO

Sono stati esaminate 9594 gravide sottoposte a diversi accertamenti allo scopo di individuare un aumento di rischio di avere un feto affetto da anomalie cromosomiche. Il confronto col cariotipo realmente riscontrato dimostra che soltanto l'età materna superiore a 35 anni, il riscontro di una plica nucale superiore a 4 mm e di un'anamnesi positiva per patologia cromosomica preesistente giustificano il ricorso alla diagnosi prenatale invasiva. I diversi test biochimici normalmente in uso, invece, non hanno dimostrato di possedere una capacità predittiva altrettanto valida.

**Parole chiave:** *diagnostica prenatale; traslucenza nucale; test biochimici*

## INTRODUZIONE

L'estensione della diagnosi genetica prenatale a tutta la popolazione delle gestanti comporta, oltre al ricorso a metodiche invasive, dei problemi gestionali non trascurabili quali impegno di strutture e personale altamente specializzato.

Non potendo effettuare, perciò, indagini invasive su tutta la popolazione ostetrica, sono stati proposti dei test diretti ad individuare i casi maggiormente "a rischio" per le principali cromosomopatie ( trisomia 21 e 18 ), effettuando il prelievo di villi coriali o l'amniocentesi solo alle gravide con significativo aumento del rischio stesso: questo anche in considerazione del fatto che nelle gravide prive di fattori di rischio ( specie se di età inferiore ai 35 anni ) la

probabilità di riscontrare una cromosomopatia sia inferiore alla possibilità di un aborto come conseguenza del prelievo stesso.

Le conclusioni di questo lavoro indicano abbastanza chiaramente, pur nei limiti di una casistica a nostro avviso non ancora sufficientemente ampia, come solo l'età materna rappresenti una indicazione certa.

A parte l'età materna superiore a 35 anni, gli accertamenti non invasivi attualmente in uso sono: il tri-test, il rilievo ecografico della traslucenza nucale (NT), eventualmente associato al bi-test, su sangue materno (dosaggio della free  $\beta$ -hCG e della PAPP-A). [1, 2, 4, 6, 7, 8].

Anche il riscontro di alterazioni della morfologia fetale o un'anamnesi positiva per pregresse anomalie genetiche familiari può far sospettare l'esistenza di una cro-

mosomopatia.

Va precisato che questo lavoro si limita alle cromosomopatie e non prende in considerazione gli aspetti relativi alla patologia mendeliana.

## PAZIENTI E METODI

Sono state prese in considerazione 9594 diagnosi prenatali effettuate mediante prelievo di villi coriali (CVS) o amniocentesi; un primo gruppo proviene da 1091 donne sottoposte ad amniocentesi presso la Clinica Ostetrica dell'Università di Parma negli anni, 2006, 2007 e 2008. Tutti questi casi avevano un'indicazione di "rischio" all'esecuzione dell'esame genetico sul feto (Tab. 1).

Come gruppo di confronto abbiamo valutato i risultati ottenuti dai rimanenti 7694 casi (Lab. Mendel: Servizi in genetica umana, Reggio Emilia e Lab. HI TECH: Parma (Tab. 4, 5).

Questo secondo gruppo è formato da donne sottoposte al prelievo o volontariamente o su indicazione della traslucenza nucale, indipendentemente dal suo valore assoluto. Di queste 2884 avevano integrato l' NT con  $\beta$ HCG e PAPP A.

## RISULTATI

I risultati relativi alla popolazione "a rischio" del I gruppo ( Tab. 1, 2 ).

Sono stati diagnosticati 34 casi con patologia cromosomica il che si traduce in una frequenza di 31,16 ogni 1000 casi; questo dato può essere assimilato a quello ormai assodato dalla letteratura riguardo il numero di alterazioni dell'assetto cromosomico fetale in una popolazione a rischio.

Bisogna tenere presente che l'apparire di una alterazione cromosomica è un fenomeno sporadico e non prevedibile che dipende dal tipo della stessa: ad esempio la trisomia 21 ha

**Tabella 1.** Indicazioni all'amniocentesi e numero di cromosomopatie presenti in ogni gruppo.

INDICAZIONI	numero casi "a rischio"	%	cromosomopatie	%
Età	945	86,6	29	3,07
Tri-test	82	7,5	1	1,22
NT	14	1,3	0	0
Alterazioni ecografiche	35	3,2	3	8,6
Anamnesi	15	1,4	1	6,67
TOTALE	1091	100	34	3,12

**Tabella 2.** Alterazioni cromosomiche riscontrate in relazione alle indicazioni all'amniocentesi.

ANOMALIE	INDICAZIONI				
	età	tri-test	NT	alterazioni ecograf.	anamnesi
TOTALE CASI	945	82 *	14	35	15
Trisomia 21	7			1	
Trisomia 18	5				
Trisomia 13	1				
Sindrome di Klinefelter	4	1			
Sindrome di Prader-Willy	1				
Sindrome di Turner	3			1	
Traslocazione bilanciata	3				
Traslocazione sbilanciata	1				
Inversione pericentrica	3				1
XXX	1				
Cri du Chat				1	
TOTALE	29	1		3	1

\*non sono compresi 31 casi con tri test negativo dato che preferirono rinunciare ad ulteriori procedure.

frequenza di circa 2,6 casi ogni 1000 nella fascia di età materna compresa fra i 35 e i 39 anni; la trisomia 18 ha una frequenza media crescente da 1 / 6000 a 1 / 1000, sempre in ragione della età della madre; mentre i tre casi su 1091 nella casistica presentata presupporrebbero un caso ogni 364 gravidanze. [3, 5,11].

Dobbiamo invece constatare come vi siano delle differenze notevoli a seconda del parametro utilizzato per discriminare i casi da sottoporre all'amniocentesi stessa; per questo abbiamo deciso di discutere singolarmente ognuno di questi per meglio delinearne l'impatto ed il significato clinico.

**Età.** Le pazienti sottoposte ad amniocentesi, in base all'assunto ormai consolidato dalla letteratura, che il rischio di anomalia cromosomica aumenti considerevolmente con l'aumentare dell'età della gravida e specialmente dopo i 35 anni, sono state 945, pari al 86,6% del totale: questo conferma che il solo dato anamnestico dell'età materna costituisce nella maggior parte dei casi il parametro di riferimento per indirizzare all'amniocentesi.

Se poi consideriamo i 29 casi con riscontri patologici presenti in questo gruppo su un totale di 34, essi rappresentano da soli l'85,3% del totale; i restanti 5 risultano incidere soltanto per meno del 15% (tabella 1, 2).

Poiché l'età materna è ritenuta un requisito sufficiente per ricorrere al prelievo di liquido amniotico, quasi sempre non vengono eseguiti ulteriori esami di predizione del rischio e questo ci ha impedito di effettuare dei controlli comparativi accurati con gli altri metodi di stima del rischio stesso.

**Tri Test.** Normalmente il tri-test viene consigliato alle gravide non a rischio; nei tre anni considerati sono stati eseguiti complessivamente 1928 controlli di cui 113 sono risultati positivi; di questi 112 mostravano un cariotipo normale mentre in 1 solo caso (0,88%) è stata rilevata una cromosomopatia: sindrome di Klinefelter. Il riscontro di questa patologia deve essere considerato come un reperto apparso in modo casuale in questo gruppo di donne sia a causa della frequenza intrinseca di questa sindrome (1/500 - 1000) sia per il fatto che

il tri-test stesso non è testato nei confronti di questa sindrome; inoltre sottolineiamo che nessuno dei casi di trisomia 21 e di trisomia 18 riscontrati, per i quali il tri-test dovrebbe essere indicativo, compare in questo gruppo. [9, 12, 13, 14].

Il dato sicuramente più rilevante consiste nella non trascurabile percentuale di falsi positivi, 113 casi; questo rilievo pone seri dubbi sul significato di questa metodica diagnostica.

Non abbiamo trovato falsi negativi; dobbiamo comunque rilevare che una eventuale presenza di falsi negativi ridurrebbe ulteriormente la affidabilità del test.

Tutte le donne con tri-test normali hanno partorito feti normali a parte la citata sindrome di Klinefelter.

Dai dati della presente casistica appare che il tri-test risente notevolmente e negativamente della notevole variazione individuale dei livelli di alfa-fetoproteina, estriolo e gonadotropina corionica; oltretutto questi valori assumono significato diverso essendo comparati con l'età materna della quale abbiamo già segnalato il valore prognostico pressoché assoluto.

Analogamente, un altro fattore obiettivamente discutibile consiste nel metodo di valutazione della epoca gestazionale che fa riferimento esclusivamente al valore del 50° percentile del diametro biparietale fetale negando con ciò la naturale variabilità individuale dei singoli feti specialmente là dove si pretenda, sempre per necessità di calcolo statistico, di commisurare la misura del diametro biparietale addirittura al singolo giorno di gravidanza (tabella 3). [3, 10].

**Tabella 3.** Conversione del DBP in millimetri, per il calcolo dell'epoca gestazionale adottata per calcolare statisticamente l'indice di rischio espresso dal tri-test.

DBP	Settimana	DBP	Settimana	DBP	Settimana
21	12+1	28	14+0	35	15+6
22	12+3	29	14+1	36	16+1
23	12+4	30	14+4	37	16+3
24	12+6	31	14+6	38	16+5
25	13+1	32	15+1	39	17+0
26	13+3	33	15+2	40	17+2
27	13+5	34	15+4	41	17+4

A questo proposito basta verificare come un valore del diametro biparietale di 3,0 cm, se confrontato con una qualunque curva di crescita, individui un range temporale di circa 20 giorni; questo contrasta, a nostro avviso in modo inconciliabile, con le limitazioni imposte dalla tabella 3.

Non solo, ma a ribadire come l'età della donna interferisca in maniera determinante col risultato finale facciamo osservare che, a parità di valori dei dosaggi dei tre indicatori biochimici e della misura del DBP fetale, il risultato stesso, inteso come indice di rischio da confrontare col valore del cut off di riferimento, sarà diverso in una donna di ventiquattro anni rispetto ad una di trentaquattro. A questo si aggiungano le variabili età, razza, abitudine al fumo, peso materno e diabete.

**Traslucenza Nucale ( NT ).** I casi considerati sono 7694, di cui 4810 sono stati sottoposti a misurazione della sola NT mentre i restanti 2884 a misurazione della NT integrata dalla free  $\beta$ -HCG e

PAPP-A. (tabelle 4, 5) [16, 18].

Risulta chiaramente che un aumento del rischio scaturisce solo da valori di NT superiori a 4 mm. Sembrano privi di valore predittivo i test biochimici in quanto la loro esecuzione non produce variazioni apprezzabili nel confronto fra questi due gruppi. Quanto sopra può essere dedotto indirettamente anche dall'esame dei 14 casi presenti nella tabella 1 in quanto tutti falsamente positivi. Ancora, a ribadire il significato dell'età, delle 100 trisomie presenti in questa casistica ben 79 ( 79 % ) sono presenti in gravide di età superiore a 35 anni.

Dal punto di vista strettamente ecografico, ci sembra comunque fonte di incertezza il riferirsi alla lunghezza cranio-caudale del feto (CRL) dato che questa misura, specialmente fra la undicesima e la quattordicesima settimana, non è praticabile se non con difficoltà: anzi quasi sempre il feto è più o meno ripiegato su sé stesso per cui questa misura sottostima le sue dimensioni reali (Fig. 1). [17]. Le stesse immagini fornite da molti autori, come esempio di misurazione corretta della NT, mostrano una seppur lieve flessione della testa

fetale rispetto al tronco toraco-addominale il che conferma il sospetto di sottostima della reale lunghezza cranio-caudale e, di conseguenza, dell'epoca gestazionale.

Un elemento che, sempre a nostro parere, gioca invece a favore di questa metodica consiste nel fatto che la misurazione della traslucenza nucale prescinde dal valore del CRL, inteso come indice assoluto di epoca gestazionale; in altre parole non sembrano esservi i limiti metodologici già illustrati in precedenza nella discussione riguardante la biometria del DBP applicata al tri-test.

**Tabella 4.** NT / NO SCREENING TEST. Dati separate per misure NT.

NT mm	casi	tutte (all) trisomie	all tris.>età 35	tris.21	tris./casi	tris.>35/all tris.
0-1,9	3749	9	7	5	0,002	0,8
2-3,9	992	29	25	21	0,03	0,9
4-5,9	53	15	11	11	0,28	0,7
6-9,9	16	8	6	4	0,5	0,7

**Tabella 5.** NT, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A, 10-12 weeks gestation. COMBINED TEST.

Casi risultati a rischio per trisomie (tris.). Dati separati per misure NT.

NT mm	casi	tutte (all) trisomie	all tris.>età 35	tris.21	tris./casi	tris.>35/all tris.
0-1,9	2248	6	5	3	0,002	0,8
2-3,9	595	17	14	9	0,03	0,8
4-5,9	31	10	7	5	0,32	0,7
6-9,9	10	6	4	2	0,6	0,7

**Ecografia.** Su un totale di 21 donne in cui erano state riscontrate delle alterazioni morfologiche fetali sono stati trovati tre casi affetti da patologia cromosomica: in uno si tratta di una trisomia 21, vi sono poi una sindrome di Turner (XO)

ed una delezione di parte del braccio corto del cromosoma 5 detta "sindrome cri du chat".

Analogamente a quanto rilevato più sopra, il numero di casi di questo gruppo non è alto ma la percentuale di patologia riscontrata è elevata (8,6%): questo testimonia la frequente e ben nota correlazione fra alterazione cromosomica e malformazioni secondarie da essa indotte ed induce all'esecuzione di accertamenti genetici ogni qual volta queste ultime vengano riscontrate anche perché è difficile, se non al momento impossibile, rapportare un singolo riscontro ecografico ad una precisa cromosomopatia.

Naturalmente bisogna ricordare che la maggior parte delle malformazioni fetali, rilevate con l'ecografia od alla nascita, non si accompagna, almeno fino a prova contraria, ad una cromosomopatia e di questo è bene informare le donne al momento del colloquio precedente la amniocentesi per non indurre in loro delle aspettative eccessive e diverse dalla realtà attuale.

**Anamnesi.** Sette pazienti furono accolte all'amniocentesi in conseguenza di precedenti parti in cui il neonato era risultato affetto da patologia cromosomica.

In nessun caso furono rilevate anomalie e questo, seppur nei limiti imposti dal campione assai ridotto, conferma come normalmente le alterazioni cromosomiche compaiano "ex novo" e non abbiano riferimenti con le precedenti gravidanze.

Questo dato è confermato dal fatto che tutte le anomalie riscontrate lo sono state in donne giunte all'amniocentesi con indicazioni diverse dall'anamnesi.

## CONCLUSIONI

Dai dati più sopra illustrati risulta evidente che l'età materna rappresenta il più importante indicatore per indirizzare una gravida alla diagnosi prenatale indipendentemente dall'eventuale rapporto coi test biochimici.

Comunque, il dato anamnestico dell'età non dovrebbe essere così discriminante come viene considerato nei protocolli attualmente in uso data la non trascurabile presenza di cromosomopatie anche nei gruppi definiti "non a rischio".

Diversamente, il riscontro di una malformazione fetale, qualunque essa sia, è un motivo valido per praticare un accertamento genetico essendo conosciuto il frequente rapporto fra danno genetico e conseguente danno morfologico secondario.

Un motivo invece per riconsiderare il ruolo degli indi-

catori biochimici sta nel fatto che essi hanno di per sé un significato relativo: infatti per giungere a stabilire un valore di rischio devono essere confrontati comunque con l'età materna la quale, essendo di per sé un indice molto rilevante, influisce in modo evidente nel determinare il risultato finale di questi esami predittivi.

Sarebbe interessante rivalutare questi ultimi escludendo la componente "età materna" in modo da dar loro un intrinseco significato prognostico.

Così pure il confronto con le dimensioni fetali che, come già considerato in precedenza, individuano un'epoca gestazionale standardizzata al 50° percentile e perciò non necessariamente corrispondente a quella reale.

Esaminiamo ora quanto evidenziato dalla Tab. 6: confronto fra casi a rischio e casi sicuramente non a rischio. Le diverse percentuali che emergono dimostrano inequivocabilmente come in età inferiore a 35 anni il rischio sia inferiore: 2,5 % contro il 3,1 % che si ritrova nei gruppi considerati a rischio.

Questi dati possono anche essere interpretati in senso opposto dato che la differenza soltanto dello 0,6% fra i due gruppi è tutto sommato troppo piccola da giustificare, a nostro avviso, i termini di rischio normalmente consigliati.

Pertanto questi limiti dovrebbero essere riconsiderati e, se possibile, uniformati anche al fine di poter comparare correttamente i risultati dei vari autori.

E' da tenere presente, infatti, che notoriamente a seconda del cut off adottato cambiano le percentuali relative ai falsi negativi e ai falsi positivi.

Ancora, su un totale di 54 anomalie riscontrate soltanto 17 sono rappresentate da trisomie 21 e 18 (31,5%): questo significa che ricercando solo questi errori genetici sfugge alla diagnosi il 68,5% delle anomalie effettivamente presenti nella popolazione delle donne gravide.

Anche volendo includere i due casi di trisomia 13, sindrome di Patau, che secondo alcuni può essere individuata dai test combinati ecografici/biochimici, resterebbe esclusa una quota di cromosomopatie molto elevata corrispondente a circa i due terzi del totale.

Risulta evidente come tutti i tentativi di individuare i gruppi di rischio mediante i test considerati in questo lavoro escludano in partenza la possibilità di individuare delle cromosomopatie diverse dalle trisomie 21 e 18.

A conferma di questi limiti diagnostici, poniamo per

**Tabella 6.** Alterazioni cromosomiche riscontrate nelle due popolazioni\*:

\* Sono esclusi dal conteggio percentuale i tre casi di mosaicismo placentare.

\*\* E' rilevante che le inversioni pericentriche e le traslocazioni bilanciate, pur non comportando alterazioni nei portatori, possono indurre cromosomopatie nella generazione successiva.

ANOMALIE	Donne "a rischio" n=1091	Donne "non a rischio" n=809	Frequenza media su tutta la popolazione
Trisomia 21	8	4	1/700 - 1200
Trisomia 18	5		1/1000-6000
Trisomia 13	1	1	1/10000
Sindrome di Klinefelter	5	1	1/500-1000
Sindrome di Prader-Willy	1		1/15000-20000
XO	4	2	1/2000-3000
XXX	1	2	1/1200
Cri du chat	1		1/50000
Inversione pericentriche**	4	4	1/500
Traslocazione bilanciata**	3	2	1/500
Traslocazione sbilanciata	1	1	5/1000-2000
Mosaici placentari		3	?
TOTALE	34 (3,1 %)	20 (2,5 %)	

ipotesi che anche tutte le gravide non a rischio si siano sottoposte al tri-test, che questo sia risultato sempre positivo e che la successiva amniocentesi abbia confermato i quattro casi di trisomia 21 presenti in questo gruppo; se ciò fosse vero, avremmo 12 casi diagnosticati nel gruppo a rischio (22,22 %) e 42 casi sfuggiti alla diagnosi (77,77 %).

Un altro fattore che deve essere considerato è che non esistono al momento esami predittivi riguardo il rischio di queste anomalie genetiche non trisomie 21 e 18 tanto che, ad esempio, le linee guida SIEOG ( Società italiana ecografia in ostetricia e ginecologica ) del 2006 non forniscono indicazioni in merito. [15].

Un cenno a parte meritano i tre casi di mosaicismo diagnosticati col prelievo di villi coriali la cui presenza

non venne confermata a livello fetale dalla successiva amniocentesi di controllo.

In un caso venne riscontrato un mosaicismo del cromosoma 22, in un altro del cromosoma 3, nell'ultimo del cromosoma 21. Si tratta di mosaicismi limitati alla placenta, eventi ben conosciuti da tempo e che secondo alcuni autori rendono poco "affidabile" la biopsia coriale; personalmente non accettiamo queste conclusioni per il fatto che queste alterazioni del corredo cromosomico della placenta, fra l'altro non rilevabili con l'amniocentesi, ne limitano la funzionalità complessiva, in diretta proporzione sia con il tipo di anomalia cromosomica sia con la percentuale di cellule alterate presenti in ogni singolo caso, come testimonia la aumentata frequenza di parti prematuri e di ridotta crescita fetale che si verifica quasi costantemente in queste situazioni. [2].

Un breve commento deve essere fatto, per completezza, nei confronti degli otto casi che rivelarono delle traslocazioni bilanciate o delle inversioni pericentriche; successivi controlli sui genitori dimostrarono la presenza della

stessa anomalia strutturale in tre dei genitori maschi (37,5%) nessuno dei quali era però affetto da patologie riconducibili a cause genetiche (fenotipo normale); se queste alterazioni strutturali genitoriali fossero state note, questi tre casi sarebbero "passati" nel gruppo a rischio. Nei restanti cinque casi si tratta evidentemente di alterazioni cromosomiche "ex novo".

In conclusione, riteniamo indispensabile indicare con molta chiarezza i succitati limiti nel colloquio in cui vengono proposti i test biochimici nel quale bisogna anche spiegare che gli stessi, almeno nella nostra esperienza, non sono ancora delineati in modo definitivo: tutto questo al duplice scopo di fornire con cautela un'informazione completa e di non indurre eccessive aspettative qualora gli stessi test risultino negativi.

Quanto sopra assume particolare rilevanza se si tiene presente che tutte le donne che afferiscono a ciascuno di questi esami non hanno indicazioni specifiche ma lo fanno per motivi diversi che vanno dalla semplice scelta personale al consiglio del proprio ginecologo; una parte di queste è prossima ai 35 anni e, pur non essendo ammessa "d'ufficio" al prelievo, non trascura l'aumento di rischio che esiste già a queste età di poco inferiori.

Dobbiamo quindi specificare alla donna che questi test sono rivolti esclusivamente ad individuare un rischio relativo alla sole trisomie 21 e 18 e che non hanno alcuna rilevanza diagnostica certa riguardo le altre patologie dei cromosomi; rispetto a queste ne va considerata la già segnalata maggior frequenza complessiva.

Altri elementi che devono essere assolutamente sottolineati sono la differenza fra malattia cromosomica, malattia monogenica e malformazione fetale non di origine genetica.

Questo per il fatto che le gravide sovrastimano spesso un risultato favorevole dandogli una valenza troppo ampia e definitiva che va al di là del suo vero significato: "...ho fatto l'amniocentesi e mi hanno detto che va tutto bene!" è un commento abituale.

Soltanto se in possesso di queste informazioni, la donna potrà essere in condizione di scegliere consapevol-

mente ed autonomamente se ed in quale modo ricorrere agli accertamenti genetici prenatali e sarà anche in grado di dare un esatto significato alla risposta che le verrà fornita.

Un'ultima considerazione: sia l'esecuzione del tri-test sia specialmente la misurazione della traslucenza nucale sono esami che quasi sempre avvengono in epoca tardiva rispetto ai limiti previsti dalla legge italiana (legge 194) per la interruzione volontaria della gravidanza anche perché devono essere seguiti dal successivo accertamento del reale cariotipo il che comporta un ulteriore ritardo di almeno una settimana, qualora si opti per un prelievo di villi, e di circa due settimane nel caso dell'amniocentesi. Questo ritardo, a parte i problemi legati al riconoscimento di un pericolo per la vita psichica o fisica della donna, comporta l'applicazione di tecniche per indurre lo aborto sicuramente più complesse rispetto ad una più semplice isterosuzione con conseguente maggior rischio per la salute della donna stessa.

La stessa cosa avviene anche tutte le volte in cui si preferisce consigliare una amniocentesi e non un prelievo di villi; a nostro personale parere fra l'altro non condiviso da molti, l'amniocentesi dovrebbe essere riservata solo ai casi in cui esistano controindicazioni alla biopsia coriale.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Breathnach F. et al. First and second trimester screening – Detection of aneuploidies other than Down Syndrome, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007 – Vol. 110, No.3 September.*
2. *Calestani V., Venturini A., Fiaschetti D., Taddei F., Raboni S., Chiavazza F., La biopsia dei villi coriali nella diagnosi precoce di malattie cromosomiche. Ateneo Parmense; Acta biomedica; Vol. 59, N° ½, 49 – 53, 1988.*
3. *Chiavazza F., Trentadue R., Ecografia in ginecologia e ostetricia, 1989 – Monduzzi Editore, Bologna.*
4. *Kagan K., Avgidou K., Molina F.S., Gajewska K., Nicolaides K.H., Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects, Obstet. Gynecol. 2006 – 107: 6-10.*
5. *Malone F.D., Canick J.A., Nyberg D.A., Comstock C.H., Bukosky R. et al, First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's Syndrome, N. Engl. J. Med. 2005 – 353:2001-11;*
6. *Nardelli G.B.; Martini C., Resta P., Determinazione dell'età gestazionale nel primo trimestre di gravidanza. Ultrasuonodiagnostica, 1980, 3-39.*
7. *Nicolaides K.H., Spencer K., Avgidou K., Faiola S., Falcon O., Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75.821 pregnancies: results and estimations of the potential impact of individual risk-orientated two-stage of first-trimester screening, Ultrasound Obstet. Gynecol. 2005 – 25: 221-6.*
8. *Nicolaides K.H., Bedocchi L., L'ecografia delle 11–13+6 settimane di gravidanza, Fetal Medicine Foundation, Londra, 2004; 8, 27.*
9. *Palomaki G.E., Haddow J.E., Knight G.J. et al, Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin. Prenat. Diagn. 1995 – 15: 713-23.*
10. *Scazzina D., Taddei F., Chiavazza F., Venturini A., Raboni S., Zanoni P., Chorionic villus sampling: casistic contribution and considerations. Gynecological endocrinology, Vol. 3; supplement N° 1, 1989.*
11. *Taddei F., Raboni S., Venturini A., Chiavazza F., Vadora E., Calestani V., False positives in fetal karyotype analysis using chorionic villus biopsy: study of three cases. The fetus as patient; Bari, 22-24/9/1988, 247 – 253.*
12. *Wald N.J., Hackshaw A.K., Advances in antenatal screening for Down Syndrome, Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2000 – 14: 563-80.*
13. *Wald N.J., Huttly W.J., Hackshaw A.K., Antenatal screening for Down syndrome with the quadruple test, Lancet 2003 – 361: 835-1.*
14. *Wapner R., Thom E., Simpson J.L., Pergament E., Silver R., Filkins K. et al, First trimester screening for trisomies 21 and 18, N. Engl. J. Med. 2003 – 349: 1405-13.*
15. *Whittle M.J., Alfirevic Z., Linee guida SIEOG (RCOG Guideline), 2006 – No. 8.*
16. *Camurri L. <http://www.camurrielamberto.it/genMendellgene1.html> Reggio Emilia, Italy.*
17. *Petrone F., Italy, 2001. <http://www.digilander.libero.it/fertility.it/nt.htm>:*
18. *Maggi F., Grati F. R. and all., Chromosomal abnormalities detectable by prenatal screening cover only half of the significant fetal chromosomopathy: an evaluation based on 115'576 invasive prenatal diagnoses. European Human Genetics Conference. Barcellona: 31/05/ - 01/06 / 2008.*