
SULL'ONDA *della* SALUTE

2018



Diagnostica a misura di donna

Le novità in gravidanza





ONDA - CHI SIAMO

Un Osservatorio che dal 2006 promuove la medicina di genere* a livello istituzionale, scientifico, sanitario-assistenziale e sociale con l'obiettivo di sostenere, tutelare e migliorare la salute delle donne secondo un approccio *life-course*, declinando attività e progetti sulla base delle specifiche esigenze dei diversi cicli vitali femminili.

Dal 2018 focus anche sulla salute maschile e della coppia.

Per conoscere i progetti e scaricare i materiali informativi:

www.ondaosservatorio.it

Dal 2007 vengono segnalati e premiati gli ospedali che promuovono servizi e percorsi diagnostico-terapeutici "a misura di donna". Per conoscere le strutture con i Bollini Rosa e le iniziative per avvicinare la popolazione alle cure attraverso servizi gratuiti e per lasciare un commento sulla propria esperienza:

www.bollinirosa.it

Dal 2016 vengono segnalate e premiate le strutture residenziali sanitario-assistenziali dedicate alle persone anziane non autosufficienti (RSA) che promuovono una gestione personalizzata ed umana degli ospiti. Per conoscere le strutture con i Bollini RosaArgento e le iniziative promosse per i famigliari dei pazienti ricoverati e per lasciare un commento sulla propria esperienza:

www.bollinirosargento.it

* La medicina di genere (più correttamente genere-specifica) studia i meccanismi attraverso i quali le differenze legate al genere maschile/femminile influiscono sullo stato di salute, sull'impatto dei fattori di rischio, sull'insorgenza, sul decorso e sulla prognosi delle malattie, nonché sugli effetti – in termini di efficacia e sicurezza – delle terapie. Gli uomini e le donne, infatti, pur essendo soggetti alle medesime patologie, presentano sintomi, progressione delle malattie e risposta ai trattamenti molto diversi tra loro: da qui la necessità di adottare un approccio orientato al genere in tutte le aree mediche.



INDICE

Introduzione

1. Pre-eclampsia: oggi si può giocare d'anticipo 06

- 1.1 **Dalla ipertensione arteriosa alla pre-eclampsia: quali rischi per la mamma e il nascituro?**
- 1.2 **Pre-eclampsia: fattori di rischio, sintomi e diagnosi**
- 1.3 **Finalmente un test per la diagnosi precoce**

2. Test prenatali non invasivi su DNA fetale: più serenità, meno rischi 10

- 2.1 **Screening e diagnosi prenatale: breve panoramica**
- 2.2 **La novità: utilizzo del DNA fetale per i test prenatali**
- 2.3 **Quale test scegliere?**

INTRODUZIONE

Nella vita di una donna la gravidanza rappresenta un momento unico, un incredibile viaggio che si districa tra emozioni altalenanti, aspettative, fantasie, interrogativi e anche tanta preoccupazione ... “sarà sano il mio bambino?”, “andrà tutto bene?”

Le donne nel tempo hanno rivoluzionato il loro vissuto rispetto alla gravidanza grazie agli incredibili sviluppi della ricerca in ambito non solo clinico ma anche diagnostico. L'introduzione dell'ecografia ha permesso di “conoscere” il proprio bambino, addirittura le nuove apparecchiature tridimensionali consentono di dargli un volto e una forma reali. Ma anche la diagnostica di laboratorio ha fatto enormi passi in avanti nel segno della diagnosi precoce e di una maggior sicurezza.

Le possibilità diagnostiche oggi sono davvero tante e sono senza dubbio una preziosa opportunità per le donne; l'importante è che vengano utilizzate in modo appropriato senza diventare il motivo di ulteriori ansie e paure.

Questo opuscolo ha l'obiettivo di informare le donne sulle novità diagnostiche in gravidanza con riferimento a due tematiche in particolare, al fine di stimolarne un approfondimento con il proprio ginecologo di fiducia. La prima, la pre-eclampsia, è stata scelta in quanto è tra le complicanze più diffuse in gravidanza – complice il progressivo avanzamento dell'età materna – e può evolvere in quadri clinici anche molto gravi. La seconda riguarda, invece, un aspetto molto delicato correlato alla gravidanza ed è la diagnostica prenatale nell'ambito della quale sono oggi disponibili innovativi test di screening non invasivi basati sull'esame del DNA fetale presente nel sangue materno.

Conoscere consente di scegliere in modo consapevole e responsabile per sé e per il proprio bambino e di affrontare con maggior serenità la straordinaria avventura della gravidanza.

Buon viaggio a tutte le mamme in attesa!

Francesca Merzagora
Presidente Onda



1.

Pre-eclampsia: oggi si può giocare d'anticipo

1.1

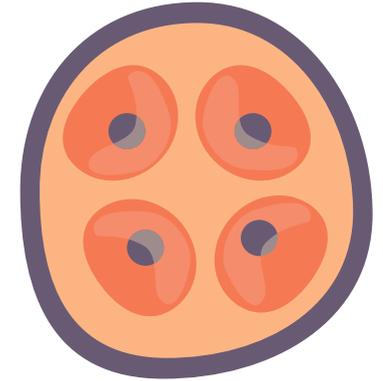
DALLA IPERTENSIONE ARTERIOSA ALLA PRE-ECLAMPSIA: QUALI RISCHI PER LA MAMMA E IL NASCITURO?

Tra i parametri che devono essere regolarmente controllati in gravidanza, fin dalle prime settimane, c'è la **pressione arteriosa**. Semplice, rapida, indolore, la misurazione dei valori pressori è un importante indice di salute della futura mamma e del suo bambino. Sono considerati valori "nella norma": 120 mmHg per la pressione massima (fino a un valore max di 139 mmHg) e 80 mmHg per la pressione minima (fino a un valore max di 89 mmHg).

Valori pressori nella norma garantiscono una perfusione ottimale della placenta, condizione indispensabile per una corretta e armonica crescita del feto.

Il rialzo dei valori di pressione arteriosa merita sempre un'attenzione particolare da parte del ginecologo poiché potrebbe essere la spia di una complicanza assai grave, la pre-eclampsia (anche nota come gestosi), che colpisce il 2-8% delle donne in gravidanza solitamente dopo la 20a settimana di gestazione, rappresentando una delle principali cause di **mortalità materna e perinatale**.

La pre-eclampsia può portare a **complicanze ostetriche gravi**:



COMPLICANZE MATERNE

- ➔ Sindrome HELLP (caratterizzata da grave sofferenza del fegato associata a massiva distruzione dei globuli rossi e basso numero di piastrine)
- ➔ Eclampsia (evoluzione maligna della pre-eclampsia con insorgenza di crisi epilettiche e disfunzioni d'organo)
- ➔ Emorragia cerebrale

COMPLICANZE FETALI

- ➔ Distacco di placenta
- ➔ Ritardo della crescita intrauterina con basso peso alla nascita
- ➔ Nascita prematura

La pre-eclampsia è associata anche a **complicanze a lungo termine**: le donne che la sviluppano sono esposte ad un maggior rischio cardiovascolare anche prima della menopausa.

1.2 PRE-ECLAMPSIA: FATTORI DI RISCHIO, SINTOMI E DIAGNOSI

La pre-eclampsia è associata a noti

fattori di rischio:

- ipertensione arteriosa;
- età materna over 35;
- prima gravidanza;
- storia familiare di pre-eclampsia;
- pre-eclampsia in precedente gravidanza;
- diabete pre-gravidico;
- gravidanza gemellare;
- malattie renali;
- malattie auto-immuni (es. Lupus eritematoso sistemico e Sindrome da anticorpi antifosfolipidi);
- obesità.

La diagnosi di pre-eclampsia si effettua in presenza di entrambe queste condizioni:

- **ipertensione arteriosa** → pressione arteriosa max ≥ 140 mmHg e/o pressione min ≥ 90 mmHg;
- **presenza di proteine nelle urine** (proteinuria → valore $\geq 0,3$ g / 24 ore).

Inoltre, il quadro clinico della pre-eclampsia è caratterizzato dai seguenti

sintomi:

- cefalea;
- disturbi visivi;
- dolore allo stomaco;
- rapido incremento del peso corporeo;
- edemi agli arti inferiori e superiori.

Un inquadramento diagnostico

della pre-eclampsia in fase precoce è determinante per scongiurare il rischio delle gravi complicazioni precedentemente richiamate, tuttavia l'identificazione delle donne destinate a svilupparla è molto difficile: **i sintomi consentono una facile diagnosi solo a sindrome conclamata**, quando potrebbe essere già troppo tardi.

L'approccio diagnostico comunemente utilizzato per la diagnosi della pre-eclampsia è fondamentalmente clinico e si basa sul monitoraggio della

pressione arteriosa e sulla presenza di proteine nelle urine. Questo approccio non è però in grado di identificare con elevata efficacia le pazienti che hanno un maggior rischio di sviluppare la pre-eclampsia, elemento che supporterebbe ed orienterebbe i clinici nella migliore scelta terapeutica.



1.3 FINALMENTE UN TEST PER LA DIAGNOSI PRECOCE

Oggi è disponibile un test ad hoc basato sul dosaggio di **biomarcatori specifici di derivazione placentare**, cioè sostanze che vengono prodotte dalla placenta stessa e che vengono riversate nel torrente circolatorio materno. Così, attraverso un semplice prelievo di sangue, viene valutato il rapporto tra sFlt-1 (Tirosin Chinasi 1 FMS-Simile solubile) e PIGF (fattore di crescita placentare) che, integrato con le valutazioni cliniche standard, consente di **predire di alcune settimane la comparsa della pre-eclampsia** in donne che presentano uno o più fattori di rischio senza ancora averne presentato i sintomi.

In pratica il test, che può essere effettuato dalla 20a settimana di gravidanza in donne con fattori di rischio o con sintomi iniziali, identifica coloro

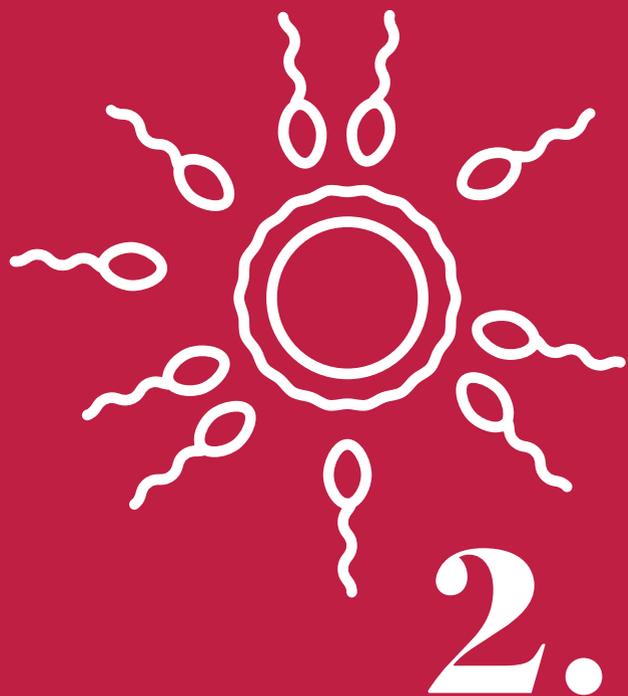
che, pur non avendo ancora manifestato i sintomi, sono destinate a sviluppare pre-eclampsia nelle quattro settimane successive, indirizzandole così verso un percorso di monitoraggio "intensivo".

Numerose sono le evidenze scientifiche internazionali che dimostrano il valore del test nella previsione a breve termine di pre-eclampsia nelle donne a rischio e, dunque, la sua efficacia diagnostica. Ciò si traduce in una **gestione più appropriata e sicura della donna gravida a rischio** (riducendo i casi di mancata diagnosi o di sovratattamento), contribuendo inoltre a garantire in modo concreto un risparmio collettivo nel segno della sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale per il minor numero di ospedalizzazioni inappropriate e l'ottimizzazione delle risorse sanitarie.



Bibliografia

1. Di Martino D, Cetin I, Frusca T, Ferrazzi E, Fuse' F, Gervasi MT, Plebani M, Todros T. Italian Advisory Board: sFlt-1/PIGF ratio and preeclampsia, state of the art and developments in diagnostic, therapeutic and clinical management. Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2016 Nov; 206:70-73.
2. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. SeminPerinatol2009;33:130-7.
3. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble frms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. Hypertension 2014;63: 346-52.
4. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. N Engl J Med 2016;374(1):13-22.
5. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. Ultrasound ObstetGynecol 2015;45(3): 241-6.
6. Frusca T, Gervasi MT, Paolini D, Dionisi M, Ferre F, Cetin I. Budget impact analysis of sFlt-1/PIGF ratio as prediction test in Italian women with suspected preeclampsia. The Journal of Matern Fetal & Neonatal Medicine. 2016 Oct 13:1-7.



Test prenatali non invasivi su DNA fetale: più serenità, meno rischi

Le tecniche di diagnosi prenatale si basano su indagini strumentali e di laboratorio che hanno l'obiettivo di monitorare, fin dalle prime fasi della gestazione e per tutto il suo decorso, il corretto sviluppo e lo stato di salute del nascituro.

Comprendono:

ECOGRAFIA PRE-NATALE

È la tecnica di diagnosi prenatale *non invasiva* più importante e diffusa, basata sull'utilizzo di ultra-suoni. Grazie allo sviluppo di macchinari sempre più sofisticati, ha acquisito nel tempo potenzialità incredibili direttamente correlate all'epoca gestazionale, consentendo di monitorare lo sviluppo dell'embrione e del feto e di evidenziare eventuali "anomalie" morfologiche degne di approfondimenti diagnostici di livello superiore.

SCREENING PRENATALI NON INVASIVI

Sono, appunto, indagini *non invasive* che si basano sulla combinazione di analisi biochimiche su sangue materno (alla ricerca di biomarcatori specifici) e di indagini ecografiche.

Il BI-TEST è tra le indagini più utilizzate ed è effettuato intorno alla 11a settimana di gestazione; consiste nella ricerca di due marcatori nel sangue materno (beta

gonadotropina corionica e glicoproteina PAPP-A) e nella misurazione ecografica dello spessore della cute nucale (cosiddetta translucenza nucale). Questi dati sono elaborati da un algoritmo che considera anche l'età materna e che predice il *rischio* di sviluppare le più comuni alterazioni cromosomiche, cioè la Sindrome di Down (trisomia 21), la trisomia 13 e la trisomia 18.

AMNIOCENTESI

È la tecnica di diagnosi prenatale *invasiva* più utilizzata e consiste nel prelievo di liquido amniotico attraverso una puntura trans-addominale sotto guida ecografica. Trattandosi di metodica invasiva, si correla ad un rischio di aborto stimato nella misura del 0.5%. Il prelievo viene effettuato tra la 15a e la 16a settimana di gestazione e sottoposto ad indagini citogenetiche per la ricerca di anomalie cromosomiche fetali (alterazioni del patrimonio genetico del nascituro).

VILLOCENTESI

È una tecnica di diagnosi prenatale *invasiva* che consiste nel prelievo di tessuto coriale (che compone la placenta) attraverso una puntura trans-addominale sotto guida ecografica. Trattandosi di metodica più invasiva rispetto alla amniocentesi, si correla ad

un rischio di aborto maggiore stimato nella misura del 1%. Ha però il vantaggio di poter essere effettuata precocemente (il prelievo è indicato tra la 11a e la 13a settimana) e di consentire l'acquisizione di un maggior quantitativo di materiale biologico che, oltre ad essere utilizzato per le indagini citogenetiche, può essere indirizzato anche ad analisi molecolari e biochimiche.

2.2

LA NOVITÀ: UTILIZZO DEL DNA FETALE PER I TEST PRENATALI

È stato dimostrato che, già a partire dalla 10a settimana di gestazione, sono presenti nel circolo sanguigno materno frammenti di DNA di origine fetale (cosiddetta "frazione fetale" – FF). Questo prezioso materiale, che in realtà origina dalla placenta, si ottiene in modo non invasivo attraverso un semplice prelievo di sangue, e diventa così utile per la ricerca di patologie cromosomiche. Alcune di queste sono ereditarie ma altre, come la Sindrome di Down, possono "spontaneamente" insorgere in qualsiasi gravidanza.

I vantaggi quali sono?

Precocità: il prelievo può essere effettuato già dalla 10a settimana

Sicurezza: la non-invasività si traduce in **meno rischi** e, dunque, **più serenità** per la futura mamma

Si tratta di **test di screening**: ciò significa che non consentono di formulare una "diagnosi" ma danno una **risposta in**

Le indicazioni per la diagnosi prenatale invasiva possono essere molteplici, tuttavia l'indicazione di maggior rilievo è rappresentata dalla ricerca della più comune alterazione genetica, la trisomia 21, che è responsabile della Sindrome di Down.

termini di rischio. Pertanto questi test non sostituiscono gli esami diagnostici invasivi (amniocentesi e villocentesi) ma sono un valido strumento nella pratica clinica per identificare le pazienti a rischio che meritano maggiori approfondimenti dal punto di vista diagnostico.



2.3

QUALE TEST SCEGLIERE?

Ai fini dell'**affidabilità**, è fondamentale l'utilizzo nella pratica clinica di test che siano supportati da una ricca e valida letteratura scientifica internazionale che ne dimostri l'**elevata accuratezza**, ossia la capacità di segnalare un alto rischio di anomalie cromosomiche quando effettivamente presenti, riducendo al minimo il rischio di falsi positivi (segnalazione di anomalie congenite quando non effettivamente presenti) che potrebbero indirizzare verso indagini prenatali invasive come l'amniocentesi.

Altro aspetto di particolare rilievo riguarda il numero di anomalie ricercate. Attualmente l'impiego di questi test è indirizzato allo **studio solo di alcuni cromosomi**, quelli di interesse clinico (13, 18, 21 e sessuali), consentendo di restringere la ricerca e dunque di potenziare l'accuratezza della metodica.

L'eventuale riscontro di anomalie deve sempre essere seguito da un accertamento diagnostico invasivo

come villocentesi o amniocentesi che confermino o meno la diagnosi.

La scelta della metodica di diagnosi/screening prenatale deve essere sempre condivisa e discussa con il proprio ginecologo che, in considerazione della storia clinica e familiare della donna, della sua età, del suo vissuto rispetto alla gravidanza e dei suoi bisogni, potrà orientare la delicata decisione nel modo più appropriato al caso specifico.

**Bibliografia**

1. Ministero della Salute, Linee-Guida Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (Non Invasive Prenatal Testing – NIPT) http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2381_allegato.pdf
2. Norton, M., Brar, H., Weiss, J., Karimi, A., et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: Results of a Multicenter, Prospective, Cohort Study for Detection of Fetal Trisomy 21 and Trisomy 18, Am J Obstet Gynecol. (2012)
3. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, et al. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. Am J Obstet Gynecol. 2012;207:374.e1-6



Testi a cura di

Nicoletta Orthmann

Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna

Supervisione scientifica a cura di

Irene Cetin

UOC Ostetricia e Ginecologia Ospedale Buzzi – ASST

Fatebenefratelli Sacco

Graphic Design

scarduellidesign.it

Stampa

Yooprint srl

Aggiornata al 10 marzo 2018



Realizzato grazie al contributo
non condizionante di

