

SOMMARIO

Presentazione di Prof. Herbert Valensise*	XXXI
Presentazione di Prof. Antonio Novelli*	XXXII
Dedica e ringraziamenti	XXXIII
Prefazione	XXXV
Introduzione.....	XXXVII

PRIMA PARTE

GLI SCREENING E LA DIAGNOSI PRENATALE DALLE ORIGINI AD OGGI

Capitolo I

LA NASCITA E LO SVILUPPO DELLE TECNICHE INVASIVE DI DIAGNOSI PRENATALE.....	41
--	----

L'amniocentesi dai suoi esordi	41
L'intensificarsi della tecnica invasiva negli anni Sessanta e Settanta	41
Introduzione della tecnica: fine anni Settanta - inizi anni Ottanta.....	42
Il rischio dell'amniocentesi dagli esordi alla pratica attuale	43
Come si esegue un'amniocentesi	43
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	47

La placentocentesi e la villocentesi	48
Anni Sessanta - L'esigenza di diagnosi più precoci.....	48
Anni Settanta - Prime indagini sulla villocentesi.....	48
Anni Ottanta - Sviluppo e diffusione della tecnica	48
Anni Novanta - Affinamento della sicurezza e accuratezza.....	48
Anni Duemila - Diffusione globale e competizione con nuove tecniche	48
Oggi - La villocentesi nel contesto attuale della Diagnosi Prenatale	49
Come si esegue una villocentesi	49
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	53

Biopsie fetali, cordocentesi ed embrioscopie	54
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	57

Capitolo II

LA NASCITA E LO SVILUPPO DELLE TECNICHE DI INDAGINE GENETICA DI DIAGNOSI PRENATALE..... 59

Anni Cinquanta - Sessanta: i primi studi citogenetici e il cariotipo.....	59
Anni Settanta: Diagnosi Prenatale con valutazione biochimica e citogenetica	60
Anni Ottanta: affinamento delle tecniche di bandeggio e primi approcci molecolari	60
Anni Novanta: l'era della genetica molecolare - La FISH e la PCR.....	60
Anni Duemila: l'ascesa delle tecnologie di microarray e della genomica	60
Anni 2010: sequenziamento dell'esoma e del genoma - l'analisi dell'esoma	60
Anni 2020: tecnologie di sequenziamento e TRIO	60
<i>Riferimenti Bibliografici e Fonti</i>	62

Capitolo III

EXCURSUS STORICO E TECNICO DELLE INDAGINI GENETICHE 63

L'inizio della conoscenza	63
Le prime scoperte genetiche	63
La scoperta del DNA: un punto di svolta	64
L'evoluzione delle tecniche	64
Citogenetica classica: analisi del cariotipo tradizionale e tecniche di bandeggio	64
Citogenetica molecolare: dalla FISH all'avvento dei microarray	65
Genomica di nuova generazione: dalla PCR al Next Generation Sequencing (NGS)	65
Potenzialità e limiti delle tecnologie moderne	66
Come analizzare i dati che ci giungono dalle piattaforme attuali?	66
Attuale profilo metodologico per ricerche genetiche sul feto	67
Quali sono e come funzionano i principali programmi bioinformatici	68

Capitolo IV

LE MALFORMAZIONI E LE ANOMALIE CONGENITE FUNZIONALI FETALI 71

Incidenza e distribuzione delle anomalie congenite	71
La diagnosi dalla gestazione fino ai 3 anni di vita: la regola del "TRE"	72
Rischio di specie per anomalie e malformazioni umane dalla vita prenatale ai 3 anni di vita	73

Capitolo V

I TEST DI SCREENING BIOCHIMICI ED ECOGRAFICI..... 75

Storia dei test di screening prenatale nel primo trimestre di gravidanza..... 75

Introduzione: la necessità dei test di screening 75

I precursori: il tri-test e il penta-test 75

La translucenza nucale: un pionieristico passo avanti..... 76

La certificazione della Fetal Medicine Foundation (FMF): limiti, critiche internazionali e necessità di regolamentazione 76

Status giuridico e monopolizzazione informale della FMF 76

Critiche all'applicazione locale della FMF 76

Resistenza europea e studi di convalida locale della FMF 77

Alternativa italiana: SCA-Test..... 77

Validità giuridica dello SCA-Test 77

Necessità di regolamentazione e diversificazione delle pratiche di screening..... 77

Dal bi-test al test combinato..... 77

Sensibilità e specificità: un problema di precisione 77

Evoluzione dei test combinati verso il NIPT 78

Fonti Bibliografiche 78

Capitolo VI

IL NIPT (NON INVASIVE PRENATAL TEST)..... 79

La scoperta del DNA fetale nel sangue materno..... 79

Riferimenti Bibliografici 80

Le origini del NIPT e il ruolo di Sequenom 81

L'introduzione di Ariosa, Natera e Roche e l'espansione del portafoglio brevetti..... 81

Il primo ruolo dominante di Illumina e l'espansione dei suoi brevetti 81

L'ingresso di Thermo Fisher e la battaglia per i brevetti nel sequenziamento targeted..... 81

L'arrivo di MGI e il conflitto con Illumina 82

Grafici comparativi tra le tre principali tecnologie NGS..... 82

Tabella comparativa delle principali tecnologie NGS 83

SWOT analysis per ciascuna delle tre piattaforme NGS 83

Le metodologie italiane..... 84

Brevetti chiave di Altamedica 84

Espansione in Italia ed Europa 84

La situazione attuale e il ruolo della proprietà intellettuale 85

Premessa concettuale: il NIPT è uno screening, non un test diagnostico	86
NIPT a confronto	86
Attuali tipi di indagine	86
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	88
Implicazioni legali: il valore legale del NIPT e l'importanza del consenso informato	89
La diffusione commerciale e la diffusione del NIPT	90
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	91

Capitolo VII

IL DIRITTO/DOVERE DI INFORMARE ED ESSERE INFORMATI: L'OMMISSIONE RESPONSABILE	93
--	----

Uno screening positivo richiede un esame diagnostico	94
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	95
Potenzialità e limiti del test combinato	95
Potenzialità e limiti dell'ecografia morfologica	96
Ricerca delle anomalie genetiche mediante TRIO dopo sospetto ecografico	97
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	98
Cenni medico-legali della mancata diagnosi ecografica di anomalie fetali	99
Necessità di informazioni dettagliate sui test genetici quando esista il "sospetto"	99
<i>Fonti Bibliografiche</i>	100
Potenzialità e limiti del NIPT	100
Potenzialità e limiti degli esami invasivi	101
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	102

Capitolo VIII

LA DIAGNOSI PRENATALE NEL MONDO DEI GEMELLI	103
Introduzione: l'enigmatico mondo dei gemelli	103
La diagnosi di gemellarità in sede ecografica	104
Distinzione tra corionicità e zigosi	104
Segni ecografici di corionicità e amnionicità	104
Importanza della diagnosi ecografica precoce (5a-7a settimana)	104
Segni indiretti di corionicità e amnionicità	105
Diagnosi differenziale tra gravidanze bicoriali e monocoriali	106
Concepimento gemellare spontaneo: una variante naturale	106

Concepimento gemellare tramite tecniche di riproduzione assistita (ART): un'influenza moderna.....	107
Gemelli monocratici: concepimento naturale e tecniche di riproduzione assistita.....	107
Gemelli monocratici da concepimento spontaneo.....	107
Gemelli monocratici da tecniche di riproduzione assistita (ART).....	109
L'importanza di un'analisi genetica completa nei gemelli monocratici: diagnosi prenatale invasiva vs. NIPT.....	111
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	114
Gemelli pluricorici: concepimento naturale e tecniche di riproduzione assistita.....	116
Gemelli pluricorici da concepimento spontaneo.....	116
Gemelli pluricorici da tecniche di riproduzione assistita (ART).....	117
L'importanza di un'analisi genetica completa nei gemelli pluricorici: concepimento naturale e ART	118
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	121

SECONDA PARTE

PRINCIPI DI FISIOPATOLOGIA E DI SEMEIOLOGIA

Capitolo I

INTRODUZIONE AL RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO	125
Un po' di storia di semeiotica fetale	125
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	128
Differenze tra SGA e FGR.....	128
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	131
Implicazioni cliniche e prognosi	132
Considerazioni generali sui fattori di rischio per SGA e FGR: sintesi clinica.....	132
Il processo di trofoblastizzazione nella placenta umana	133
Fase di Branching (Ramificazione) - fino a circa 26 settimane	133
Fase di Non-Branching (Crescita dei villi) - dopo le 26 settimane	134
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	135
La placenta “insufficiente”, dall'istologia alla clinica.....	136
I tre tipi istologici di lesioni placentari	136
Lesioni vascolari utero-placentari con danno secondario dei villi	136
Lesioni coagulative primitive utero-placentari prevalentemente venose.....	138
Lesioni vaso occlusive del chorion.....	140

Capitolo II

I FGR DALLA CLINICA ALLA GENETICA 145

Incidenza 145

Anni '50-'70 145

Anni Ottanta-Duemila 146

Anni Duemila-Oggi 146

Riferimenti Bibliografici 147

Monitoraggio diagnostico negli FGR 147

Abitudini materne che aumentano il rischio di FGR e di SGA 150

Considerazioni generali e sintetiche sui fattori di rischio di avere un FGR in una gestante 150

Riferimenti Bibliografici 151

Cenni di clinica 152

La gestione dell'ipertensione 153

Fonti Bibliografiche 156

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi nell'FGR 156

Attuali ipotesi sul monitoraggio e trattamento dei due tipi di FGR 158

Restrizione della crescita fetale a insorgenza precoce (FGR) 158

Restrizione della crescita fetale a insorgenza tardiva (FGR) 160

Riferimenti Bibliografici 161

Gli studi genetici nella prevenzione e controllo dei feti con FGR 162

Riferimenti Bibliografici 163

Studio delle varianti trombofiliche ereditarie 164

Fonti Bibliografiche 164

Trombofilia ed eparine: tra reale necessità e interessi commerciali 165

Riferimenti Bibliografici 166

Capitolo III

IL FETO SGA 167

Quali sono le principali condizioni genetiche che possono sottostare a tale condizione? .. 168

Fonti Bibliografiche 170

Il counseling 170

Il counseling ostetrico 170

Il counseling genetico 171

Il consenso informato 172

Riferimenti Bibliografici sull'esame trio 174

Capitolo IV

POLIDRAMNIOS E OLIGOIDRAMNIOS	175
-------------------------------------	-----

Origine del problema	175
-----------------------------------	------------

<i>Fonti Bibliografiche</i>	<i>177</i>
-----------------------------------	------------

Polidramnios	177
---------------------------	------------

Generalità sulla distinzione tra cause materne e fetali	178
---	-----

Epoca di comparsa	179
-------------------------	-----

<i>Fonti Bibliografiche</i>	<i>179</i>
-----------------------------------	------------

La diagnosi genetica.....	180
---------------------------	-----

Gli esami genetici	180
--------------------------	-----

Oligoidramnios	181
-----------------------------	------------

Generalità sulla distinzione tra cause materne e fetali	181
---	-----

<i>Fonti Bibliografiche</i>	<i>182</i>
-----------------------------------	------------

Epoca di comparsa	182
-------------------------	-----

<i>Fonti Bibliografiche</i>	<i>183</i>
-----------------------------------	------------

La diagnosi genetica.....	184
---------------------------	-----

Tecniche di diagnosi prenatale nel polidramnios e oligoidramnios	184
---	------------

TERZA PARTE

I GRANDI QUESITI DEL DUBBIO ECOGRAFICO: IL PERCORSO GENETICO PER CHIARIRE LA DIAGNOSI E DEFINIRE LA PROGNOSI FETALE

Capitolo I

IL DUBBIO IN ECOGRAFIA FETALE	189
-------------------------------------	-----

Premessa sui limiti dell'ecografia.....	189
--	------------

Il concetto di: “3 difetti fanno una sindrome”	190
---	------------

Capitolo II

L'AUMENTO DELLA TRANSLUCENZA NUCALE	193
Tecnica di rilevazione	193
Imaging prenatale	194
Epidemiologia e significato clinico	194
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	196
Studio genetico prenatale	196
Metodologie di indagine.....	196
Correlazioni tra spessore della NT e difetto genetico.....	197
Anomalie genetiche più frequentemente riscontrabili	199
Malattie genetiche rare	200
Anomalie fetali isolate	201
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	201

Capitolo III

L'IGROMA CISTICO	203
Imaging prenatale	203
Epidemiologia e significato clinico	203
Forme isolate	203
Forme associate ad altre anomalie	204
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	205
Studio genetico prenatale	205
Metodologie di indagine.....	205
Anomalie genetiche più frequentemente riscontrabili	207
Altre anomalie cromosomiche e sindromi associate	207
Malattie genetiche rare	207

Capitolo IV

IL CAPO GRANDE	211
Premessa	211
Imaging prenatale	212
Diagnosi ecografica	212
Epidemiologia e significato clinico	213

Studio genetico prenatale	214
Metodologie di indagine.....	214
Anomalie genetiche più frequentemente riscontrabili.....	214

Capitolo V

IL CAPO PICCOLO	217
Premessa	217
Imaging prenatale	218
Diagnosi ecografica	218
Epoca di comparsa	218
Epidemiologia e significato clinico	219
Studio genetico prenatale	220
Metodologie di indagine.....	220
Anomalie genetiche più frequentemente riscontrabili.....	220
Prognosi.....	221

Capitolo VI

IL CAPO DEFORME	223
Premessa: le plagiocefalie e le craniosinostosi.....	223
Imaging prenatale	223
Diagnosi ecografica	224
Diagnosi differenziale tra plagiocefalie e craniosinostosi.....	224
Epidemiologia e significato clinico	224
Studio genetico prenatale	226
Metodologie di indagine genetica	226
Sindromi genetiche più frequentemente associate	227

Capitolo VII

LE IPOPLASIE E LE DISPLASIE DEL CORPO CALLOSO	229
Imaging Prenatale	229
Diagnosi ecografica	229
Displasia del corpo calloso vs agenesia	229

Anatomia patologica	230
Epidemiologia e significato clinico.....	230
Studio genetico prenatale.....	231
Metodologie di indagine.....	231
Anomalie genetiche più frequenti.....	232
Mutazioni genetiche specifiche.....	232
Prognosi	232

Capitolo VIII

LE AGENESIE DEL CORPO CALLOSO	233
--	------------

Imaging prenatale	233
Diagnosi ecografica	233
Epoca di diagnosi e metodo ecografico.....	233
Segni ecografici caratteristici di agenesia completa del corpo calloso	233
Imaging prenatale avanzato	234
Caratteristiche associate	234
Anatomia patologica	234
Epidemiologia e significato clinico.....	234
Studio genetico prenatale.....	235
Metodologie di indagine.....	235
Anomalie genetiche più frequentemente riscontrabili.....	235
Mutazioni genetiche specifiche.....	235
Prognosi.....	236

Capitolo IX

LE LISSENCEFALIE.....	237
------------------------------	------------

Imaging prenatale	237
Diagnosi ecografica	237
Epoca di comparsa	237
Imaging prenatale avanzato	238
Anatomia patologica	238
Epidemiologia e significato clinico.....	238
Prognosi generale	239
Studio genetico prenatale.....	239
Difetto genetico e prognosi	239

Metodologie di indagine.....	239
Sindromi e/o anomalie genetiche associate	239

Capitolo X

LE POLIMICROGIRIE	241
-------------------------	-----

Imaging prenatale	241
Diagnosi ecografica	241
Imaging prenatale avanzato	242
Anatomia patologica	242
Epidemiologia e significato clinico	242
Studio genetico prenatale	243
Metodologie di indagine.....	243
Mutazioni genetiche riscontrabili	243
Sindromi genetiche più frequentemente associate.....	244

Capitolo XI

LA SCHIZENCEFALIA	245
-------------------------	-----

Imaging prenatale	245
Diagnosi ecografica	246
Imaging prenatale avanzato	246
Anatomia patologica	246
Epidemiologia e significato clinico	247
Studio genetico prenatale	247
Metodologie di indagine.....	247
Anomalie genetiche più frequentemente riscontrabili	248
Sindromi genetiche più frequentemente associate.....	248

Capitolo XII

LA PORENCEFALIA	249
-----------------------	-----

Imaging Prenatale	249
Diagnosi ecografica	249
Imaging prenatale avanzato	250

Anatomia patologica	250
Epidemiologia e significato clinico.....	250
Studio genetico prenatale.....	251
Metodologie di indagine.....	251
Anomalie genetiche più frequentemente riscontrabili	251
Prognosi.....	251
Sindromi genetiche più frequentemente associate.....	251

Capitolo XIII

LE OLOPROSENCEFALIE.....	253
---------------------------------	------------

Imaging prenatale	253
Diagnosi ecografica	253
Anatomia patologica	254
Epidemiologia e significato clinico.....	255
Studio genetico prenatale.....	255
Metodologie di indagine.....	256
Anomalie genetiche più frequentemente riscontrabili	256
Sindromi genetiche associate più frequenti	256

Capitolo XIV

EMIMEGALENCEFALIA	257
--------------------------------	------------

Imaging prenatale	257
Diagnosi ecografica	258
Anatomia patologica	258
Epidemiologia e significato clinico.....	259
Incidenza e fattori di rischio	259
Significato clinico	259
Prognosi.....	259
Studio genetico prenatale.....	260
Metodologie di indagine.....	260
Anomalie genetiche più frequentemente riscontrabili	260
Sindromi genetiche più frequentemente associate.....	261

Capitolo XV

LE MEGALENCEFALIE.....	263
Imaging prenatale	263
Diagnosi ecografica	263
Anatomia patologica	264
Epidemiologia e significato clinico.....	265
Megalencefalie generalizzate: incidenza e significato clinico	265
Megalencefalia isolata	265
Megalencefalia sindromica.....	266
Studio genetico prenatale.....	266
Metodologie di indagine.....	267
Sindromi genetiche più frequentemente associate.....	267

Capitolo XVI

LE ETEROTOPIE	271
Imaging prenatale	271
Diagnosi ecografica	272
Anatomia patologica	272
Epidemiologia e significato clinico.....	272
Studio genetico prenatale.....	273
Metodologie di indagine.....	273
Anomalie genetiche più frequentemente riscontrabili.....	273
Sindromi genetiche più frequentemente associate.....	273
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	<i>275</i>

Capitolo XVII

I DIFETTI DEI LOBI CEREBRALI.....	277
Imaging prenatale	277
Diagnosi ecografica	277
Findings ecografici prenatali di alterazioni dei lobi cerebrali.....	278
Anatomia patologica	278
Epidemiologia e significato clinico.....	279
Studio genetico prenatale.....	279

Metodologie di indagine.....	279
Sindromi genetiche più frequentemente associate.....	279

Capitolo XVIII

LE VENTRICOLOMEGALIE: IL DILEMMA DELL'ECOGRAFIA OSTETRICA	281
--	-----

Imaging prenatale	281
Diagnosi ecografica	282
Inadeguatezza della valutazione basata sulle dimensioni	282
Limiti della classificazione delle ventricolomegalie basata sulle dimensioni	282
Epidemiologia e significato clinico	283
Fattori prognostici aggiuntivi	283
Meccanismi neurobiologici e predittori di esiti tardivi.....	284
Evoluzione delle eziologie e della patogenesi	284
Ricadute cliniche e counseling prenatale	284
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	285
Studio genetico prenatale	286
Metodologie di indagine.....	286
Sindromi genetiche più frequentemente associate.....	286

Capitolo XIX

LA MALFORMAZIONE E SINDROME DI ARNOLD-CHIARI.....	289
---	-----

Premessa	289
Imaging prenatale	289
Diagnosi ecografica	290
Malformazione di Arnold-Chiari (termine talvolta usato come sinonimo di Chiari II, ma che si riferisce a una forma più severa).....	290
Anatomia patologica	290
Epidemiologia e significato clinico	291
Studio genetico prenatale	291
Metodologie di indagine.....	292
Sindromi genetiche più frequentemente associate.....	292

Capitolo XX

IL COMPLESSO MALCONFORMATIVO DI DANDY WALKER	293
Premessa	293
Imaging prenatale	294
Diagnosi ecografica	294
Epidemiologia e significato clinico	295
Studio genetico prenatale	296
Metodologie di indagine	296
Sindromi genetiche più frequentemente associate	296

Capitolo XXI

LE ANOMALIE DEL CERVELLETTO	299
Premessa	299
Imaging prenatale	300
Diagnosi ecografica	301
Epidemiologia e significato clinico	302
Studio genetico prenatale	303
Metodologie di indagine	303
Sindromi genetiche più frequentemente associate	303

Capitolo XXII

LE ANOMALIE DEL VERME CEREBELLARE	305
Premessa	305
Imaging prenatale	306
Diagnosi ecografica	306
Studio genetico prenatale	308
Metodologie di indagine	308
Sindromi genetiche più frequentemente associate	308

Capitolo XXIII

APLASIE E DISPLASIE PONTOCEREBELLARI	311
Premessa	311

Imaging ecografica prenatale	312
Diagnosi ecografica	312
Studio genetico prenatale	314
Metodologie di indagine.....	314
Sindromi genetiche più frequentemente associate.....	315
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	316

Capitolo XXIV

LE ANOMALIE DEL VOLTO	317
Premessa	317
Imaging prenatale	318
Diagnosi ecografica delle anomalie facciali	318
Epidemiologia e significato clinico	320
Studio genetico prenatale	325
Metodologie di indagine.....	326
<i>Fonti Bibliografiche</i>	327

Capitolo XXV

ECOGRAFIA DELL'ADDOME FETALE: NATURA DELLE PATOLOGIE	329
Introduzione.....	329
Diagnosi ecografica	333
Studio genetico prenatale	334
Sindromi associate ad atresia esofagea (con indicazione dei geni coinvolti)	334
Metodologie di indagine	335
<i>Fonti Bibliografiche</i>	336

Capitolo XXVI

SOSPETTO DI DISPLASIA SCHELETRICA	337
Diagnosi ecografica prenatale: segni e tempistiche	337
Epoca di insorgenza dei segni.....	337
Segni ecografici caratteristici	338
Quando i segni ecografici non sono eclatanti: l'importanza di quelli "indiretti"	338
Variabilità e complessità delle displasie scheletriche	340

La genetica e le displasie scheletriche	340
Principali displasie scheletriche: incidenza, geni coinvolti e caratteristiche cliniche.....	340
Principali geni associati a forme genetiche di AMC.....	342
Tecniche genetiche avanzate per la diagnosi delle displasie scheletriche	342
<i>Fonti Bibliografiche</i>	343

Capitolo XXVII

LE DISPLASIE RENALI	345
Introduzione.....	345
Le diverse forme	345
Misurazioni ecografiche dei reni	345
Aspetto ecografico prenatale delle principali forme di displasia	347
Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD)	347
Policistosi renale con sindrome di Potter	348
Rene multicistico displastico (MCDK)	349
Agenesia renale unilaterale e bilaterale	349
Uropatia ostruttiva congenita (ad esempio valvole uretrali posteriori)	350
Sindromi ciliari con coinvolgimento renale (ciliopatie)	350
Reflusso vescico-ureterale (VUR)	351
Stenosi del giunto pielocaliceale superiore	351
Idronefrosi.....	351
Valvole dell'uretra posteriore	352
L'impatto oligoidramnios/anidramnios sulla prognosi polmonare	353
L'importanza dell'approfondimento diagnostico per le displasie renali	353
Metodologie di indagine	354
<i>Fonti Bibliografiche</i>	354

Capitolo XXVIII

LE PATOLOGIE POLMONARI	357
Introduzione.....	357
Le diverse forme	357
Malformazione adenomatoide Cistica del polmone (CPAM).....	357
Sequestro polmonare (intralobare o extralobare).....	359
Ibridi CPAM-Sequestro	359
Ernia diaframmatica congenita (CDH).....	359

Polmoni iperecogeni non malformativi (PLUG – Pulmonary Lung Underdevelopment due to material in Gestational sac).....	361
Agenesia polmonare (unilaterale o bilaterale).....	361
Atresia congenita tracheale o bronchiale (chaos)	361
Malattia di Rendu-Osler (Teleangectasia Emorragica Ereditaria)	362
Idrotorace fetale.....	363
L'importanza dell'approfondimento diagnostico per le displasie polmonari	365
Metodologie di indagine	365

Capitolo XXIX

LE AMBIGUITÀ SESSUALI	367
Contrasto tra ecografia e NIPT nella determinazione del sesso fetale	367
Ambiguità sessuali all'ecografia	368
Quadri ecografici ambigui.....	368
Diagnosi differenziale del sex reverse: ecografia maschile/femminile discordante con la genetica	370
Sindromi genetiche che presentano ambiguità o anomalie dei genitali esterni.....	371
Metodologie di indagine.....	372
<i>Fonti Bibliografiche</i>	374

QUARTA PARTE

I GRANDI QUESITI DEL DUBBIO ECOCARDIOGRAFICO: IL PERCORSO GENETICO PER CHIARIRE LA DIAGNOSI DELLE CARDIOPATIE

Capitolo I

CARDIOPATIE INTRACARDIACHE	377
Premessa	377
Imaging ecocardiografica prenatale	378
Semeiotica ecocardiografica prenatale	379
Studio genetico prenatale dei difetti intracardiaci	380
Metodologie di indagine genetica prenatale.....	380
Sindromi genetiche più frequentemente associate a difetti intracardiaci	381
<i>Riferimenti e Fonti Bibliografiche</i>	382

Capitolo II

CARDIOPATIE CONOTRUNCALI.....	383
Premessa	383
Imaging ecocardiografica prenatale	384
Semeiotica ecocardiografica prenatale	385
Studio genetico prenatale delle cardiopatie conotruncali.....	386
Metodologie di indagine genetica prenatale.....	387
Sindromi genetiche più frequentemente associate alle cardiopatie conotruncali.....	387
<i>Riferimenti e Fonti Bibliografiche</i>	<i>388</i>

Capitolo III

MALFORMAZIONI DEI GRANDI VASI.....	389
Premessa	389
Imaging ecocardiografica prenatale.....	390
Semeiotica ecocardiografica prenatale.....	391
Studio genetico prenatale dei difetti dei grandi vasi.....	392
Metodologie di indagine genetica prenatale.....	392
Sindromi genetiche più frequentemente associate alle malformazioni dei grandi vasi	393
<i>Fonti Bibliografiche</i>	<i>394</i>

QUINTA PARTE

OLTRE I VECCHI PARADIGMI: LA GRAVIDANZA ALLA LUCE DELLA GENETICA DEI SISTEMI COMPLESSI

Capitolo I

LA POLIABORTIVITÀ	397
Premessa storica	397
Classificazione.....	398
Frequenza del fenomeno.....	399
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	<i>400</i>

Cause di poliabortività	400
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	402
Cause genetiche di aborto spontaneo	403
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	403
Cause genetiche di recurrent pregnancy loss	404
<i>Fonti Bibliografiche</i>	405
Importanza degli screening genetici nelle coppie con recurrent pregnancy loss	405
Indagini genetiche per screenare le coppie poliabortive	405

Capitolo II

MALFORMAZIONI INFETTIVE O GENETICHE?	407
Premessa generale	407
Conclusioni	408

Capitolo III

LA ROSOLIA	409
Generalità sulla morbosità	409
Trasmissione e rischio	410
Età gestazionale.....	410
Malformazioni congenite tradizionalmente attribuibili alla rosolia.....	410
Esami in gravidanza	411
Dati sull'origine genetica delle stesse malformazioni attribuite all'infezione rubeolica	412
<i>Fonti Bibliografiche</i>	413

Capitolo IV

LA TOXOPLASMOSI	415
Generalità sulla morbosità	415
Comportamento degli anticorpi in caso di prima infezione da Toxoplasma	417
Comportamento degli anticorpi in caso di reinfezione o riattivazione	417
Possibilità di falsi positivi	417
Tempi consigliati per l'amniocentesi dopo una prima infezione materna	417
Terapia in gravidanza	418

Trasmissione e rischio	418
Età gestazionale.....	418
Malformazioni congenite tradizionalmente attribuibili all'infezione toxoplasmica	418
Origine genetica di malformazioni in genere attribuite alla toxoplasmosi	419
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	420

Capitolo V

IL CITOMEGALOVIRUS	421
Generalità sulla morbosità	421
Esami in gravidanza	422
Comportamento degli anticorpi nella prima infezione da CMV	423
Comportamento degli anticorpi nella reinfezione (o riattivazione)	423
Utilità e tempi dell'amniocentesi dopo una prima infezione da CMV	423
Terapia in genere consigliata in gravidanza	424
Trasmissione e rischio	425
Età gestazionale.....	425
Il paradosso dell'infezione frequente e dei danni rari	425
Implicazioni epidemiologiche	426
Il contributo delle cause genetiche	427
<i>Fonti Bibliografiche</i>	427

Capitolo VI

SINDROMI DELLO SPETTRO AUTISTICO E MEDICINA FETALE: DALLA DIAGNOSI ALLA PREVENZIONE	429
Introduzione: il peso clinico e sociale dell'autismo	429
Definizione di Disturbi dello Spettro Autistico (ASD) e Autismo propriamente detto.....	429
Classificazione dei disturbi: DSM-5 e criteri diagnostici dei DSA	430
Incidenza globale e trend epidemiologici in Italia.....	431
Consapevolezza e ricaduta emotiva delle gestanti in medicina prenatale	432
<i>Fonti Bibliografiche</i>	433
Eziopatogenesi dell'autismo: evidenze genetiche	433
ASD sindromici e non sindromici: definizioni e percentuali	433
Condizioni genetiche sindromiche associate al disturbo dello spettro autistico (ASD).....	433
Ipotesi sui meccanismi attraverso i quali le diverse sindromi genetiche possano determinare il disturbo dello spettro autistico (ASD)	434

Disturbi dello spettro autistico non sindromico su base genetica	435
Diagnosi genetica dell'autismo non sindromico: prospettive e metodologie.....	436
Autismo, rapporto tra i sessi e speculazioni genetiche ed epigenetiche della differente incidenza.....	436
Eziopatogenesi dell'Autismo: la scoperta dei meccanismi autoimmuni	437
Evidenze su ASD e autoimmunità da anticorpi anti recettore α del folato (FR α -Ab).....	437
Il ruolo centrale dei folati nello sviluppo cerebrale e nell'autismo	438
Sviluppo cerebrale fetale e metabolismo del folato	438
Differenziazione neuronale, metilazione, sinaptogenesi della forma attiva dei folati nelle aree più delicate del Sistema Nervoso Centrale	440
<i>Fonti Bibliografiche</i>	441
Autoanticorpi contro il Recettore Alfa dei Folati (FRα-Ab) e autismo	441
Introduzione.....	441
Il ruolo centrale del folato e del recettore alfa dei folati nello sviluppo cerebrale.....	442
Deficienza di folato cerebrale (CFD) e la sua associazione con il Disturbo dello Spettro Autistico	442
Autoanticorpi Anti-Recettore Alfa dei Folati (FR α -Ab o FRAA) nell'Autismo	442
Indagine sul legame tra mutazioni genetiche di FOLR1/FOLR2 e la produzione di FR α -Ab	443
Età di insorgenza degli Autoanticorpi Anti-Recettore Alfa dei folati nei neonati con ASD	443
Altre varianti genetiche che influenzano l'assorbimento cerebrale del folato come potenziali cause di autismo ..	443
Prevalenza delle mutazioni di FOLR1 e FOLR2 nelle popolazioni autistiche rispetto ai gruppi di controllo	444
Impatto delle mutazioni di FOLR1 e FOLR2 sulla struttura, funzione e risposta immunitaria di FR α	444
Strategie terapeutiche mirate all'autoimmunità e all'assorbimento cerebrale del Folato nell'ASD	444
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	445
Ipotesi sui fattori femminili di protezione nello sviluppo di ASD da FRα-Ab	447
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	448
Il test MARABio per la ricerca di altri anticorpi responsabili delle forme più severe dell'autismo	449
Il Test UCAS: un avanzamento nella diagnostica dell'autismo	449
<i>Fonti Bibliografiche</i>	450
Prospettive di diagnosi prenatale	451
Potenzialità future dei test prenatali per la diagnosi di ASD	451
Ricerca in gravidanza i biomarcatori potenziali di autismo ad origine autoimmune.....	451
Passaggio transplacentare e barriera ematoencefalica.....	452
Possibili implicazioni cliniche e necessità diagnostiche prenatali	452
<i>Fonti Bibliografiche</i>	453
Strategie preventive e terapeutiche prenatali	454
Supplementazione prenatale con folati: stato dell'arte.....	454
Acido folico versus 5-MTHF (metilfolato) nella prevenzione dei difetti del tubo neurale	455
Vantaggi sul metilfolato rispetto all'acido folico	456
Efficacia e limiti degli integratori di acido folico in gravidanza.....	456

Effetti del trattamento con acido folinico (levofolinato di calcio) sul neonato autistico	458
L'acido folinico in gravidanza: un'opportunità preventiva per l'ASD	459
L'uso dei folati: approccio personalizzato su base genetica e immunitaria	459
<i>Riferimenti Bibliografici</i>	<i>461</i>
La prova epidemiologica del ruolo autoimmunitario materno dei ASD	462
Parallelismo epidemiologico fra autoimmunità femminile e ASD	462
Disturbi Specifici dell'Apprendimento e Spettro Autistico: un possibile continuum immuno-mediato del neurosviluppo	462
Meccanismo biologico trans-placentare.....	463
Persistenza post natale dei FRα-Ab (≈ 70 % dei bambini ASD) – ipotesi immunobiologiche	464
Risposta terapeutica e indicazioni preventive	464
La lezione delle curve parallele: riscoprire la visione d'insieme in medicina	465

Capitolo VII

DALL'EVIDENZA ALLA RESPONSABILITÀ: LINEE GUIDA E OBBLIGHI MEDICO-LEGALI SULLO SCREENING DELL'ASD	467
---	------------

Panorama Globale delle Linee Guida Cliniche (2024-2025): screening per Autoanticorpi Anti-FRα in Gravidanza	467
Inerzia culturale e resistenza al cambiamento.....	468
Posizioni delle organizzazioni e advocacy: l'importanza del monitoraggio Anticorpi Anti-FRα	468
Consensus di esperti e raccomandazioni emergenti	468
La responsabilità medica nella mancata adozione di prassi innovative: il caso degli Anticorpi Anti-Recettore del Folato	469
Quadro normativo della responsabilità medica	469
Orientamenti giurisprudenziali rilevanti	469
Conclusioni e raccomandazioni pratiche.....	470

Epilogo

LA LUCE OLTRE IL VELO.....	471
Indice Analitico.....	473