

**SOCIETÀ E ISTITUZIONI**

# **DIAGNOSI PRENATALI**

**Comitato Nazionale per la Bioetica**

**18 luglio 1992**

**PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
DIPARTIMENTO PER L'INFORMAZIONE E L'EDITORIA**



---

## SOMMARIO

---

---

<b>Presentazione</b>	5
<b>Sintesi e conclusioni del CNB</b>	7
<b>Relazione</b>	11
1. – <i>Stato attuale delle conoscenze</i>	11
1.1. – Sviluppo dei metodi di diagnosi prenatale	11
1.2. – Prelievo di tessuti fetali: tecniche invasive	12
1.3. – Tecniche di indagine non invasive: ecografia	13
1.4. – Analisi sui tessuti fetali	14
1.5. – Ricerca di cellule fetali nel sangue materno	15
1.6. – Diagnosi pre-impiantatorie	16
1.7. – Consulenza genetica e indicazioni per le diagnosi prenatali	19
1.8. – Screening prenatali	21
1.9. – Terapia prenatale	24
2. – <i>Implicazioni etiche</i>	26
2.1. – La diagnosi prenatale nel sistema delle cure della salute: aspetti psico-sociali	26
2.2. – Valutazione dei rischi e benefici ed accettabilità dell'intervento diagnostico o terapeutico	30
2.3. – Aspetti medico-legali e deontologici	38
2.4. – Problemi etici	41
3. – <i>Criteri guida e raccomandazioni</i>	44
4. – <i>Tabelle</i>	47
5. – <i>Bibliografia generale</i>	49
– Articoli originali	51
6. – <i>Glossario</i>	60

---



## PRESENTAZIONE

*Viene licenziato, in data odierna, dal Comitato Nazionale per la Bioetica il documento dal titolo «Diagnosi prenatali».*

*In genere, la trattatistica riporta al singolare e come «diagnosi prenatale» il criterio di approccio alla valutazione diagnostica delle condizioni di salute dell'embrione e del feto durante lo svolgersi della gravidanza umana. Da parte del C.N.B. — che ha compiti anche di informazione della pubblica opinione — ponendo al plurale il titolo di questo elaborato si è preferito trasmettere più correttamente il messaggio che diverse e numerose sono le diagnosi esperibili durante la vita prenatale, ciascuna finalizzata a rispondere a quesiti specifici posti direttamente dalla gestante o posti dal medico che assiste la gravidanza, nell'interesse della gestante e/o del prodotto del concepimento. A detti quesiti si cerca di rispondere con le tecniche appropriate, messe in atto con il «consenso informato» della gestante stessa.*

*E questo per sfatare il luogo comune che con una sola analisi (ad es. l'ecografia) sia possibile conoscere «se il bambino sia sano»; o con l'esecuzione del cariotipo sia possibile escludere nel nascituro la presenza di malattie «metaboliche» su base genetica.*

*Dunque, nella parte descrittiva di questo ampio elaborato, l'argomento verrà trattato «al plurale», mettendo in risalto la varietà delle indicazioni e delle tecniche; mentre nella seconda parte, dedicata ai quesiti etico-giuridici, l'argomento ritorna ad essere esaminato «al singolare», essendo prevalenti gli aspetti che unificano rispetto a quelli che distinguono.*

*Un'altra avvertenza sembra utile premettere; e cioè che «diagnosi prenatali» e «diagnosi preconcezionali» (o addirittura «prenuziali») rappresentano un continuum sul piano concettuale spesso non apprezzato nella complementarità delle informazioni ricavabili e tenuto quasi rigorosamente separato nella prassi assistenziale.*

*Il C.N.B. in questo documento, pur affrontando i temi delle «diagnosi prenatali» in senso stretto (e cioè di quesiti posti durante la gravidanza), non ha mancato di richiamare anche aspetti dell'indagine preconcezionale, che generalmente è conosciuta sotto il nome di consulenza genetica.*

*Pur vista nell'ambito di questa «complessità», la «Diagnosi prenatale» — prodotto dalla ricerca scientifica e della cultura moderna — ha largamente contribuito allo sviluppo dal concetto del «feto come paziente»,*

*conquista della moderna assistenza ostetrica e della «medicina prenatale», aperta anche ad ogni possibile terapia.*

*Con questi presupposti, il C.N.B. ha affidato la relazione introduttiva al Professor L. De Carti, che si è avvalso della collaborazione dei Professori Adinolfi, Bovicelli, Cao e Neri, cooptati in qualità di esperti dal Comitato.*

*La relazione è stata poi integrata con gli apporti dei Professori Fiori, Landriscina, Nordio, Sgreccia e Dalla Torre e dai contributi dei Professori Cattorini, Rossi Sciumè, Flamigni e Chieffi.*

*I testi in extenso degli interventi degli esperti invitati sono stati acquisiti agli atti dal Comitato, e — nella loro individualità — non rispecchiano necessariamente le scelte operate, collegialmente, dal Comitato.*

*La relazione — che mano a mano andava delineandosi — è stata discussa nelle riunioni dell'11/11/1991, del 18/2/1992, del 22/5/1992 e del 19/6/1992 dal Gruppo di lavoro costituito ad hoc, con gli interventi dei Professori Barni, D'Agostino, Lecaldano, Leocata, Rescigno, Stammati e Viano, e trasferita infine in sede plenaria.*

*L'analisi in «plenaria» è stata svolta nelle sedute del 19 giugno 1992, del 17 e del 18 luglio 1992.*

*Nel licenziare il testo, sento il dovere di ringraziare anzitutto i Professori Adinolfi, Bovicelli, Cao e Neri, che con la partecipazione al Gruppo di lavoro hanno offerto la loro impareggiabile e diretta esperienza alla precisazione dei problemi esaminati. Pari ringraziamento va a tutti i Colleghi del Comitato per la passione che hanno riposto nell'esaminare il tema.*

18 luglio 1992

*Il Presidente*  
Adriano Bompiani

## SINTESI E CONCLUSIONI DEL CNB

Dalle prime diagnosi prenatali eseguite mediante l'analisi del liquido amniotico in casi di eritroblastosi fetale da immunizzazione Rh sono trascorsi più di quarant'anni. Le indagini si sono via via estese allo studio delle cellule sospese nel liquido amniotico per la determinazione del sesso, mediante identificazione della cromatina nota come corpo di Barr, ai saggi biochimici per la determinazione di errori congeniti del metabolismo, all'analisi citogenetica per la definizione di anomalie di numero e di struttura dei cromosomi legate a sindromi polimalformative. Lo sviluppo delle tecnologie del DNA ha ulteriormente ampliato lo spettro di malattie ereditarie e congenite analizzabili in utero; qualsiasi mutazione genica presente nell'embrione e nel feto può infatti essere individuata direttamente o indirettamente purché si disponga di una appropriata sonda di DNA. La produzione di sonde diagnostiche per lo studio della patologia ereditaria rappresenta una delle ricadute più importanti del «*progetto genoma umano*» il cui obiettivo finale è la ricostruzione dell'intera sequenza nucleotidica.

Le malattie genetiche sia a base genica che cromosomica oggi diagnosticabili in utero assommano a più di 200 rappresentando circa il 5% delle forme patologiche ereditarie note. Non è azzardato pensare che con il ritmo crescente di nuovi isolamenti di geni o di sequenze ad essi associate entro i prossimi 10 anni il 50% ed oltre delle malattie genetiche diventino accessibili alla diagnosi prenatale.

Le tecniche di prelievo di tessuto fetale e della visualizzazione del feto hanno registrato uno sviluppo parallelo ed hanno spostato a periodi sempre più precoci le possibilità di indagine. All'uso consolidato delle tecniche di prelievo convenzionali dell'amniocentesi (prelievo di liquido amniotico), della cordocentesi o funicolocentesi (prelievo di sangue fetale) e di villocentesi (prelievo di villi coriali di origine placentare) si aggiunge la prospettiva di prelievo e diagnosi preimpianto effettuate sugli oociti e sull'embrione ai primi stadi. Tra i metodi diagnostici non invasivi le tecnologie ultrasoniche ad alta risoluzione d'immagine si presentano come uno strumento di indagine essenziale non solo per lo studio della morfologia del feto e la visualizzazione di eventuali anomalie malformative, ma anche per la guida di strumenti biottici. Merita di essere segnalata una procedura diagnostica non invasiva tuttora in fase di studio, che consiste nell'analisi di cellule fetali presenti nel sangue materno.

Strettamente connessi con la diagnosi prenatale sono la consulenza genetica e gli screening genetici: la prima ha lo scopo di definire le

indicazioni per l'intervento diagnostico sulla base della valutazione del rischio di prole affetta; i programmi di screening associati a diagnosi prenatale in coppie appartenenti a categorie ad alto rischio, come ad es. quelle caratterizzate dall'età materna avanzata (superiore ai 35 anni), da livelli anomali di alfafetoproteina nel sangue materno, da elevata incidenza di gravi malattie determinate da geni recessivi (malattia di Tay Sachs, talassemia, fibrosi cistica), rientrano nel quadro più generale della prevenzione genetica che vede nel livello primario basato sulla identificazione di portatori un punto comune di consenso, mentre esiste disparità di opinioni sulla accettabilità di programmi che prevedono la selezione dei feti.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica ha fatto il punto sullo stato attuale delle conoscenze sui metodi e le procedure disponibili per lo studio della patologia fetale a livello anatomico, biochimico, citogenetico e genetico-molecolare: ha individuato nelle tecniche ecografiche e nelle biotecnologie cellulari e molecolari i settori a più intenso e rapido sviluppo, che hanno contribuito ad aumentare enormemente il potere di indagine della diagnosi prenatale. Il CNB rileva che ormai grazie ai metodi di mantenimento in vitro di oociti e di embrioni e alle analisi citologico-molecolari effettuabili su singole cellule, i tempi utili per le diagnosi sono anticipati fino alla fase prezigotica ed è altresì possibile eseguire diagnosi pre-impiantatorie lasciando intatto l'embrione recuperato per lavaggio uterino ed evitando la fecondazione in vitro. Il Comitato nota che, pur persistendo un notevole divario tra capacità diagnostica e terapeutica in ambito prenatale, le prospettive di trattamento di stati patologici del feto, congeniti o acquisiti, aumentano ed interventi di terapia genica somatica da trapianti di cellule staminali sono teoricamente fondati e tecnicamente proponibili. Ciò aumenta ulteriormente il grado di accettazione delle diagnosi prenatali da parte delle coppie a rischio. La domanda nel nostro Paese è stata valutata pari a circa 80.000 per anno limitatamente alle analisi citogenetiche: l'offerta di servizio diagnostico corrisponde al 25% del fabbisogno nazionale e le strutture pubbliche esistenti risultano inadeguate alla potenziale richiesta specie nel Sud, dove si sviluppano le iniziative private.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica sulla base di un esame approfondito degli aspetti tecnico-scientifici della diagnosi e della terapia prenatale ha considerato le implicazioni etiche, giuridiche e medico-legali, etico normative e psico-sociali delle diverse fasi in cui si articola il procedimento: dalla consulenza genetica ai programmi di screening, all'intervento diagnostico ed alle prospettive terapeutiche. I principali problemi emersi riguardano il rischio biologico connesso con i vari tipi di intervento in relazione alla precocità della diagnosi, l'accettabilità delle procedure alla luce delle diverse concezioni sullo stato dell'embrione, la qualità e la modalità dell'informazione diretta al pubblico ed alle coppie interessate: l'accesso alla diagnosi confrontata con la congruità delle indicazioni, la libertà di scelta procreativa, le scelte di politica sociale e sanitaria, le finalità eugenetiche degli screening di



popolazione, i doveri e la libertà di esercizio professionale dell'operatore sanitario, la rilevanza giuridica dei suoi comportamenti, lo status dell'embrione come obiettivo autonomo di diagnosi e di cura.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica, dopo uno studio approfondito sulle diagnosi prenatali in tutti gli aspetti rilevanti dal punto di vista scientifico, etico individuale, sociale e giuridico, è pervenuto alle seguenti conclusioni:

- le diagnosi prenatali rispondono ad una domanda sociale crescente nell'attuale sistema sanitario, richiedono pertanto un potenziamento delle strutture idonee ad offrire il servizio;

- premessa fondamentale per un corretto uso dello strumento diagnostico inteso come il criterio che va sotto il nome di diagnosi prenatale (DP) è la diffusione dell'informazione sulle possibilità ed i limiti delle diverse procedure ricomprese sotto questa denominazione generale, e sulle prospettive terapeutiche che possono aprirsi a seguito delle varie diagnosi esperite;

- i metodi di analisi hanno raggiunto livelli elevati di affidabilità e precisione, le tecniche convenzionali di prelievo di tessuti fetali di tipo invasivo correntemente in uso (amniocentesi e prelievo dei villi coriali) presentano un rischio trascurabile per la madre; per quanto riguarda il feto il rischio tende ad aumentare con la precocità del prelievo ed è generalmente considerato accettabile per l'amniocentesi eseguita nel secondo trimestre, mentre le valutazioni non sono completamente concordi circa il prelievo dei villi coriali, considerata la variabilità dei dati riportati dalle diverse casistiche. Il rischio dell'intervento va in ogni caso commisurato alla qualità ed all'entità del rischio di prole affetta;

- l'ecografia come esame mirato nella gravidanza a rischio e come metodo di screening di massa è diventata uno strumento di indagine insostituibile nella moderna ostetricia; è auspicabile che l'uso ormai invalso nella pratica clinica venga formalizzato con una norma di legge, che eviti anche un eccessivo ricorso a questo mezzo; il servizio deve essere affidato ad operatori con riconosciuta esperienza, documentata dalla frequenza a corsi di specializzazione e da un'esperienza di tirocinio adeguata;

- la diagnosi prenatale di malattie ereditarie o congenite deve essere preceduta e, ove necessario, seguita da una consulenza genetica «a tutto campo», che offra gli elementi per una effettiva valutazione del rapporto rischi/benefici nell'interesse della madre e del feto;

- il ricorso alla diagnosi prenatale deve essere motivato da una specifica indicazione basata su criteri suggeriti dalle società medico scientifiche: ciò in considerazione del continuo aumento del numero di malattie ereditarie, congenite o acquisite, a diversa gravità e momento di insorgenza diagnosticabili in utero e della forte sproporzione tra domanda ed offerta diagnostica;

– alla coppia adeguatamente informata su ogni possibile conseguenza del responso diagnostico devono essere garantite le condizioni per una consapevole e libera scelta procreativa;

– la possibilità di eseguire analisi genetiche su ovociti e su embrioni ai primi stadi apre nuove prospettive per le diagnosi prenatali precoci associate alle tecniche di riproduzione assistita: tuttavia, allo stato attuale della sperimentazione, non si ritiene che i metodi abbiano una sufficiente convalida per poter essere trasferiti alla pratica clinica: rimane in ogni caso la diversità di valutazione etica di questi interventi;

– i programmi di screening genetici prenatali possono essere considerati quando non si traducano in automatismi di eugenetica negativa, ma vengano invece inseriti in un contesto più generale di prevenzione primaria che riconosce alla consulenza genetica preconcezionale un ruolo insostituibile.

In linea con l'attuale tendenza a considerare il feto come paziente, va incrementata la ricerca e la sperimentazione di tecniche per la terapia prenatale, basate sia su interventi di tipo medico e chirurgico, sia su trapianti di cellule staminali e su trasferimento genico.

## RELAZIONE

### 1. Stato attuale delle conoscenze

#### 1.1. *Sviluppo dei metodi di diagnosi prenatale*

La diagnosi prenatale ha avuto un grande sviluppo nel corso degli ultimi anni. Questo termine è stato tradizionalmente impiegato per definire una indagine eseguita per identificare una specifica patologia fetale, in genere di natura genetica e/o malformativa.

Le analisi intrauterine per determinare le condizioni del feto sono state introdotte agli inizi degli anni '50 con lo scopo precipuo di impedire la manifestazione di talune patologie o quantomeno di predisporre presidi adeguati per ridurre l'entità. Una delle prime applicazioni infatti è stata quella dello studio del liquido amniotico nella malattia emolitica da incompatibilità Rh (Bevis, 1952; Liley, 1961). La prospettiva di una terapia fetale di tipo medico e chirurgico era indicata come uno dei principali sviluppi di questo nuovo metodo di indagine. A partire dagli anni '60 i progressi nelle tecniche di analisi citogenetica per il riconoscimento di sindromi congenite o ereditarie a base cromosomica e nei saggi biochimici per la determinazione di malattie metaboliche a base genica, hanno messo in evidenza gli aspetti selettivi ed eugenetici delle diagnosi e screening prenatali (Steel and Breg, 1966; Royal College of Physicians Report, 1989).

Un grande impulso allo studio in vivo del prodotto del concepimento è poi scaturito dalla introduzione della ultrasonografia ostetrica, che è avvenuta intorno agli anni '70. L'ecografia ha, da un lato consentito valutazioni qualitative e quantitative della anatomia fetale, rendendo possibile una diagnosi diretta di anomalie strutturali, dall'altro ha permesso lo sviluppo di nuove tecniche di indagine invasive, mediante prelievo mirato di tessuti fetali (fetoscopia, biopsia dei villi coriali o villocentesi, funicolocentesi - vedi oltre). La gamma di indagini eseguibili sul prodotto di concepimento è molto vasta. Il campo di applicazione spazia dalla sfera più propriamente genetica e/o malformativa a patologie di natura eterogenea, che erano precedentemente di pertinenza della ostetricia tradizionale o della moderna perinatologia. In pratica, il confine che oggi separa la cosiddetta «diagnosi prenatale» classicamente intesa, ed il controllo ostetrico della gravidanza in senso lato è labile. Le indagini diagnostiche sul prodotto di concepimento possono essere considerate come una naturale estensione della ostetricia tradizionale indotta dalle

nuove tecnologie. In pratica, la diagnosi prenatale ha oggi importanti risvolti terapeutici, che autorizzano la definizione ormai ampiamente utilizzata di «medicina fetale» (Campbell S., 1968; Campbell et al., 1972).

I rapidi progressi nella conoscenza della topografia e della struttura molecolare del genoma umano hanno creato le premesse per lo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche pre- e post-natali. Sono 4600 i loci, ossia i siti cromosomici corrispondenti a geni, identificati, che controllano i caratteri ereditari nell'uomo. Essi rappresentano dal 5 al 10% del numero totale di geni stimabili per il genoma umano. Di 1600 geni si conosce anche la posizione sul cromosoma e circa 600 di essi sono stati clonati e sequenziati. Il numero di malattie legate a difetti genetici, che in diverso modo, possono interessare più del 10% della popolazione, è di oltre 3000. Sono stati finora riconosciuti circa 1500 tipi diversi di condizioni patologiche ereditarie o congenite, autosomiche o legate al sesso, dominanti o recessive. Più di 500 sono determinate da alterazioni in un singolo gene; la maggior parte delle altre dipendono dall'azione di più geni, anche se in molti casi può essere individuata una componente principale. Una frazione minore come numero di entità patologiche, ma predominante come incidenza nella casistica, è rappresentata dalle anomalie cromosomiche sia di numero che di struttura.

## **1.2. *Prelievo di tessuti fetali: tecniche invasive***

Una distinzione di natura metodologica sembra essenziale per una analisi dei risvolti etici: esistono da un lato metodiche di indagine che sono ormai routinariamente impiegate nel controllo della gravidanza, in quanto innocue per madre e feto, e fonte per il clinico di numerose informazioni che prescindono dalla diagnosi prenatale dei difetti congeniti classicamente intesa (l'esempio principale è l'ecografia); dall'altro lato esistono invece tecniche di natura invasiva, associate ad un rischio finito per madre e feto, che vengono utilizzate in popolazioni selezionate di pazienti che presentano indicazioni specifiche.

*Amniocentesi.* Consiste nel prelievo di liquido amniotico eseguito per via transaddominale materna (Bevis, 1952; Liley, 1961; Steel and Breg, 1966). Allo stato attuale, il prelievo viene effettuato con l'ausilio della ecografia. Generalmente, l'amniocentesi viene eseguita tra 15 e 17 settimane compiute di amenorrea. Alcuni tentativi sono stati compiuti per anticipare l'epoca di effettuazione dell'amniocentesi.

*Biopsia dei villi coriali o villocentesi.* Consiste nel prelievo di villi coriali attuato mediante una cannula inserita all'interno del canale cervicale (Kazy et al., 1982) o un ago inserito per via transaddominale (Smidt-Jensen and Hahnemann, 1984), in entrambi i casi sotto controllo ecografico. La procedura viene generalmente effettuata tra la 7<sup>a</sup> e la 11<sup>a</sup> settimana compiuta. Il prelievo di tessuto placentare nel secondo e terzo trimestre è stato recen-

temente proposto, ma l'esperienza è ancora troppo limitata per far ritenere convalidata la procedura (Holzgreve et al., 1990).

*Fetoscopia.* Consiste nella introduzione di un sottile endoscopio a fibre ottiche all'interno della cavità uterina, per visualizzare dettagli della anatomia fetale, prelevare campioni di sangue mediante puntura del piatto coriale o del funicolo ombelicale e campioni di tessuto fetale mediante apposite pinze da biopsia (Hobbins et al., 1974). La tecnica, solitamente effettuata nel secondo trimestre, ha avuto diffusione negli anni '70 e '80, prevalentemente per il prelievo di sangue fetale e la diagnosi di malattie ematologiche. La fetoscopia è stata in pratica soppiantata dalla funicolocentesi, una tecnica meno indaginosa e associata a minori rischi fetali, e viene ormai eseguita in pochissimi centri in tutto il mondo, per indicazioni specifiche di occorrenza molto rara.

*Funicolocentesi.* Consiste nel prelievo di sangue fetale dal funicolo ombelicale mediante puntura transaddominale guidata per mezzo dell'ultrasonografia. Può essere effettuata dalla 17 settimana compiuta fino al termine della gravidanza (Daffos et al., 1985; Bovicelli et al., 1989).

### 1.3. *Tecniche di indagine non invasive: ecografia*

La diagnostica ecografica ostetrica ha avuto una diffusione estremamente rapida nei paesi industrializzati dell'Occidente. Le finalità dell'esame ecografico ostetrico sono numerose. L'impiego come procedura di screening ha comunque tre principali obiettivi: stabilire l'epoca esatta della gravidanza, valutare la regolarità dell'accrescimento fetale e riconoscere malformazioni fetali, che rappresentano oggi una delle cause principali di mortalità e morbidità perinatale.

Esistono differenti livelli di competenza nella esecuzione delle indagini ecografiche (Risoluzione della Commissione SIEOG, 1990). Il cosiddetto primo livello identifica un esame routinario di base, che prevede il rilevamento di un insieme prestabilito di parametri qualitativi e quantitativi della anatomia fetale e degli annessi. Il secondo livello identifica invece un esame eseguito in centri di «riconosciuta esperienza» su pazienti interessate da particolari problematiche cliniche, ed è un esame mirato che di solito comprende uno studio anatomico molto dettagliato del feto.

In campo ecografico, sono state recentemente introdotte due innovazioni della metodica di particolare interesse. Da un lato, la velocimetria Doppler, una nuova tecnica di analisi emodinamica che consente valutazioni qualitative e quantitative del circolo utero-placentare e fetale, offre interessanti prospettive nella predizione preclinica dei ritardi di crescita intrauterina (Trudinger et al., 1987). Questa prospettiva assume un rilievo particolare, in vista della possibilità di prevenire questi quadri patologici nelle gravidanze a rischio mediante la somministrazione di farmaci. Dall'altro lato, grande interesse ha suscitato l'ultrasonografia endovaginale, che consente di valutare l'anatomia già dell'embrione fornendo così una

base per una identificazione delle anomalie morfologiche del primo trimestre (Timor-Tritsch and Ratter, 1987).

#### 1.4. *Analisi sui tessuti fetali*

Le anomalie del cariotipo, legate alle principali sindromi determinate da variazioni nel numero e/o nella struttura dei cromosomi vengono messe in evidenza con i metodi standard della citogenetica su cellule fetali proliferanti *in vivo* o *in vitro*. Lo sviluppo di tecniche di analisi ad alta risoluzione e la combinazione di tecniche citologiche e molecolari (sonde di DNA) hanno consentito di estendere le analisi anche a riarrangiamenti cromosomici minori, non meno importanti per la patologia. Vengono generalmente utilizzate a questo scopo cellule del liquido amniotico prelevate mediante amniocentesi, cellule dei villi coriali, o linfociti presenti nel sangue fetale. L'esame delle cellule del liquido amniotico richiede una coltura preliminare *in vitro*, che ha una durata minima di 10 giorni. L'esame delle cellule dei villi coriali può essere effettuata sia mediante l'allestimento di colture cellulari che con il metodo «diretto», che sfrutta la divisione spontanea caratteristica di questo tessuto. Quest'ultimo metodo ha il vantaggio di una maggiore rapidità della risposta (72 ore circa). In molti laboratori, entrambe le metodiche, diretta e coltura, vengono comunque affiancate. La proliferazione dei linfociti del sangue fetale può essere rapidamente indotta con colture a breve termine (3-4 giorni).

I difetti biochimici sono determinabili con le tecniche convenzionali basate sull'analisi del prodotto genico, o della funzione alterata, nelle cellule fetali coltivate *in vitro* o nel liquido amniotico. Il dosaggio di attività enzimatiche specifiche sulle cellule fetali consente il riconoscimento di un centinaio di errori congeniti principalmente a carico del metabolismo di carboidrati, aminoacidi, mucopolisaccaridi e lipidi (Milunsky, 1986). Utilizzando specifiche sonde molecolari, è possibile riconoscere direttamente o indirettamente le alterazioni nella sequenza del DNA che caratterizzano molte malattie da mutazioni geniche. È possibile ottenere DNA in quantità sufficiente ad un impiego diagnostico tanto dalle cellule del liquido amniotico, che soprattutto dalle cellule dei villi coriali, che rappresentano in questo senso il tessuto di elezione. Le possibilità diagnostiche in questo campo sono funzione delle conoscenze sulla struttura genica, e sono pertanto in fase di rapida espansione. A tutto il 1989, le malattie geniche candidate a questo tipo di diagnosi erano circa 150 (Cooper and Schmidt, 1989; Bohemm and Kazazian, 1991) ma l'elenco viene ampliato continuamente.

Il dosaggio della bilirubina nel liquido amniotico resta una delle metodiche più affidabili per il controllo della eritroblastosi fetale (Liley, 1961). Il dosaggio della concentrazione amniotica di fattori indicativi di maturità polmonare (lecitine, sfingomieline, fosfatidilglicerolo) è ormai entrato nella pratica quotidiana del controllo delle gravidanze complicate

da problematiche di varia natura (ritardo dell'accrescimento fetale, minaccia di parto prematuro, patologie materne eterogenee (Creazy and Resnik, 1984).

Numerose malattie ematologiche possono essere riconosciute tramite indagine sul sangue fetale (Mikkelsen, 1987). La valutazione della produzione di catene emoglobiniche beta da parte di reticolociti incubati consente una diagnosi molto affidabile di talassemia beta. Il dosaggio degli elementi della coagulazione (piastrine, fattore VIII, fattore IX) consente la diagnosi di coagulopatie. Indagini sierologiche sono possibili per il riconoscimento di molte infezioni congenite (Daffos et Forestier, 1987) tra le quali rosolia, toxoplasmosi, citomegalovirus, parvovirus. Ancora, il sangue fetale è stato utilizzato per lo studio emogasanalitico e biochimico di feti a grave rischio di sofferenza asfittica (Pardi et al., 1987).

Recentemente, la disponibilità di campioni di sangue ottenuti previo consenso informato da pazienti che si sottoponevano al prelievo per varie indicazioni ha stimolato la ricerca sulla fisiologia del feto umano, ampliando considerevolmente conoscenze prima soltanto estrapolate dallo studio dei modelli animali. Sono stati soprattutto oggetto di analisi l'eritropoiesi, il metabolismo intrauterino, i fattori di accrescimento, il trasporto dei gas e l'equilibrio acido-base (Daffos et Forestier, 1987; Linch et al., 1982; Salardi et al., 1991).

### **1.5. Ricerca di cellule fetali nel sangue materno**

La disponibilità di tecniche di analisi del DNA su microcampioni di cellule o su cellule singole (Saiki et al., 1985; Kogan et al., 1987) ha suggerito la possibilità di effettuare diagnosi prenatali su rari elementi cellulari nucleati di provenienza fetale reperibili nel circolo materno a partire dalle 8-12 settimane di gestazione. Sfruttando le differenze antigeniche esistenti tra la madre ed il feto, possono essere identificati ed isolati tre tipi di cellule nucleate fetali: elementi cellulari sinciziot ofoblastici, linfociti ed eritroblasti. La presenza di cellule del primo tipo è stata determinata in campioni di sangue periferico di donne in periodi avanzati di gravidanza mediante marcatori morfologici o anticorpi monoclonali contro specifici antigeni e successiva analisi citofluorimetrica (Goodfellow and Taylor, 1982; Covone et al., 1984a,b, 1988; Kozma et al., 1986; Mueller et al., 1990). Caratteristica comune di questi dati è la presenza nei campioni di cellule selezionate di elementi di origine materna. I tentativi di isolare linfociti fetali sulla base delle differenze antigeniche madre-feto per il sistema HLA hanno incontrato notevoli difficoltà; risultati positivi sono stati ottenuti recentemente da Yeoh e coll. (1991), con cicli ripetuti di amplificazione genica e separazione al citofluorimetro. Il rapporto tra cellule fetali e cellule materne è risultato inferiore a 1 su 100.000. Per l'identificazione e l'isolamento di cellule eritroblastoidi sono stati usati anticorpi monoclonali contro il recettore della

trasferrina e separazione al citofluorimetro (Bianchi et al., 1990). L'efficienza del metodo è risultata tuttavia bassa a causa della quantità ridotta del sangue fetale presente nel circolo materno, stimata pari a 50 microlitri.

Tentativi di identificazione di cellule nucleate fetali usando campioni di cellule nucleate da sangue materno, non sottoposte ad arricchimento, hanno dato risultati sostanzialmente negativi, o per la mancata rivelazione della presenza di elementi fetali (Adinolfi et al., 1989; Yeoh et al., 1991) o per l'elevata incidenza di falsi positivi e falsi negativi (Lo et al., 1989; 1990). La conclusione a cui ha portato la sperimentazione finora eseguita è che la diagnosi prenatale di malattie ereditarie nel sangue materno non può essere effettuata in modo diretto, ma richiede la separazione delle cellule fetali con anticorpi specifici e la completa assenza di contaminazione con cellule materne. Ad esempio basta la presenza anche di una sola cellula materna in un campione di cellule fetali sulle quali deve essere determinata una malattia legata al cromosoma X, con la madre stessa portatrice, per produrre risultati falsi positivi. La determinazione di anomalie cromosomiche su campioni di sangue periferico stimolato con sostanze che inducono la proliferazione di linfociti, non ha dato finora risultati incoraggianti (Adinolfi, 1991). L'analisi cromosomica su cellule fetali separate presenta anche delle difficoltà poiché non è facile ottenere cellule in divisione su cui visualizzare i cromosomi. Questa complicazione in parte potrebbe essere eliminata usando sonde di DNA cromosoma specifiche che consentono di determinare la presenza di variazioni nel numero di cromosomi, come la trisomia 21 associata alla sindrome di Down, su cellule in riposo.

L'applicazione di questi metodi non invasivi di diagnosi prenatale richiede una ulteriore sperimentazione per definire meglio la cinetica del passaggio di cellule fetali nel circolo materno e per identificare anticorpi monoclonali specifici che reagiscono esclusivamente contro determinanti antigenici fetali. Una volta che queste informazioni saranno acquisite, potranno essere avviate ricerche prospettiche su gruppi di ampie dimensioni di madri, per stabilire il valore diagnostico di queste procedure non invasive.

## **1.6. Diagnosi pre-impiantatorie**

Gli sviluppi nelle tecniche di analisi del DNA (Adinolfi et al., 1989; Saiki et al., 1985; 1986;) e nelle biotecnologie cellulari hanno consentito non solo di ampliare lo spettro di malattie genetiche riconoscibili prima della nascita, ma hanno offerto anche la possibilità di effettuare diagnosi direttamente sull'embrione allo stadio di poche cellule o addirittura sulla cellula uovo non fecondata (Bacchus and Buselmaier, 1988; Covone et al., 1984a; 1984b; Herzenberg et al., 1979; Hodgkinson et al., 1990; Kogan et al., 1987; Li et al., 1988; Monk et al., 1987; Penketh et al., 1987). In questo modo i punti possibili di rilevamento della costituzione genetica di un individuo si distribuiscono su tutto il ciclo vitale, dal gamete non ancora fuso nello zigote, alla fase adulta (Tab. 2).



*Metodi non invasivi.* L'approccio non invasivo potrebbe rappresentare il metodo di elezione per la determinazione di alcuni errori congeniti del metabolismo; il saggio può essere effettuato sia su embrioni alle prime divisioni sia su blastocisti ottenute con la fecondazione in vitro o con lavaggio uterino (Buster et al., 1985). Le blastocisti allo stadio di 4-64 cellule vengono mantenute in coltura in un terreno artificiale, dalla cui composizione si ricavano i dati che consentono di analizzare i processi metabolici dell'embrione senza alterarne l'integrità fisica. In questo modo si è potuto stabilire ad esempio che le blastocisti umane producono la gonadotropina umana corionica (HCG) (Fishel et al., 1984) e fattori di rilascio dell'istamina (Cocchiara et al., 1987). Mentre il saggio viene effettuato può essere prolungata la coltura in vitro o si può ricorrere al congelamento delle blastocisti che possono, a risultati acquisiti, essere trasferite in utero entro pochi giorni. L'utilità di questo approccio non invasivo è limitata dal fatto che diverse proteine importanti dal punto di vista diagnostico vengono prodotte soltanto dopo lo sviluppo di specifici organi e che alcuni geni paterni possono non essere trascritti, cioè non esprimere la loro informazione in blastocisti di 4-64 cellule.

Un metodo alternativo di saggio biochimico sull'embrione in coltura *in vitro* consiste nello studio dell'incorporazione di specifici composti nelle stesse cellule embrionali (Gardner and Leese, 1966; Hardy et al., 1989). Ad esempio, la misura dell'incorporazione del piruvato può rappresentare un utile criterio per la valutazione delle capacità di sviluppo di embrioni da trasferire in utero. Tuttavia per poter meglio definire la possibilità e i limiti di questo approccio è richiesta una ulteriore sperimentazione su sistemi animali.

*Metodi invasivi.* I metodi invasivi per la diagnosi preimpianto sono basati sulla rimozione di una o poche cellule della blastocisti, che viene mantenuta in coltura o congelata per il tempo necessario all'analisi. Le tecniche bioptiche sono state messe a punto nell'animale (Monk et al., 1987) e sono state applicate in un numero limitato di casi ad embrioni umani (Edwards and Hollands, 1988). Studi condotti su topi hanno dimostrato la presenza di alterazioni di sviluppo indotte nell'embrione dai danni, prodotti dal prelievo, sulla membrana pellucida. Tali conseguenze possono essere evitate prolungando la coltura dell'embrione per un breve periodo dopo l'intervento (Nichols and Gardner, 1989).

L'analisi delle cellule isolate dall'embrione può essere effettuata mediante le tecniche dell'ibridazione in situ e dell'amplificazione genica *in vitro* mediante la reazione a catena della polimerasi (PCR). L'ibridazione in situ con sonde di DNA, a differenza dei metodi convenzionali di analisi cromosomica che richiedono l'induzione della divisione cellulare e l'esame di un numero elevato di cellule, consente di mettere in evidenza, su una o poche cellule in fase di riposo, variazioni nel numero di cromosomi ed anomalie di struttura che interessano estese regioni cromosomiche (Pinkel

et al., 1986; Kozma and Adinolfi, 1987; Julien et al., 1986). Con questa tecnica ad esempio è stato possibile rivelare la presenza della trisomia del cromosoma 21, associata alla sindrome di Down, in cellule prelevate da blastocisti derivate da donne a rischio citogenetico. Con il procedimento della ibridazione in situ con «competizione» o con «soppressione», recentemente introdotto, è oggi possibile identificare con sonde specifiche per la maggior parte dei cromosomi, le più importanti anomalie del cariotipo (Lichter et al., 1988; Cremer et al., 1988). L'informazione riguardante il numero di cromosomi X e Y può essere ottenuta con l'uso combinato di due sonde molecolari su una stessa cellula (Trask et al., 1988); in questo modo può essere riconosciuto il sesso di blastocisti ottenute da donne ad alto rischio o identificate come portatrici di malattie legate al cromosoma X. Limitazioni da considerare nell'uso della tecnica dell'ibridazione in situ su cellule isolate da blastocisti sono: la restrizione dell'esame ad una singola anomalia, l'impossibilità di mettere in evidenza taluni tipi di aberrazioni cromosomiche come piccole delezioni, traslocazioni ed inversioni ed il rischio non trascurabile di false risposte dovute al fatto che la singola cellula analizzata può non essere rappresentativa dell'intero embrione. Quest'ultima fonte di errore può essere notevolmente ridotta esaminando più cellule, senza tuttavia compromettere lo sviluppo dell'embrione.

La tecnica dell'amplificazione genica in vitro mediante la PCR per il vantaggio che essa offre di produrre quantità utili per i vari test di qualsiasi frammento di DNA corrispondente ad un gene o ad una sequenza polimorfica strettamente associata ad un gene, si è presentata fin dalla sua introduzione come uno degli approcci più promettenti per la diagnosi prenatale di malattie genetiche (Saiki et al., 1986; Dilella et al., 1988). L'applicazione dei metodi dell'analisi del DNA ha permesso di aumentare la rapidità, la sensibilità e la specificità delle procedure diagnostiche per l'anemia falciforme (Embury et al., 1987) e l'emofilia A; e si è dimostrata altresì vantaggiosa per il riconoscimento del sesso (Kogan et al., 1987). Studi preliminari condotti su embrioni umani allo stadio di 6-10 cellule usando una sequenza specifica per il cromosoma Y hanno definitivamente dimostrato la possibilità di effettuare diagnosi preimpianto estensibili, disponendo della sonda adatta, a malattie genetiche sia autosomiche che legate al sesso (Handyside et al., 1989). Mutazioni puntiformi in geni noti possono essere riconosciute in cellule embrionali con una tecnica molecolare basata sulla ibridazione fra DNA normale e DNA mutato, incisione del punto di spaiamento e successiva analisi elettroforetica su gel (Cotton et al., 1988).

Lo sviluppo di metodi per l'analisi diretta del DNA sull'embrione preimpianto pone di fronte a nuove scelte diagnostiche e a nuovi aspetti dei problemi etici connessi con i test genetici prenatali. Mentre non esistono dubbi sulla applicazione della pratica dell'amplificazione genica con PCR alle diagnosi prenatali su cellule dei villi coriali e su cellule del liquido amniotico di uno spettro crescente di malattie genetiche, qualche riserva

può persistere sulla utilità e sulla idoneità di questi test applicati nella fase di blastocisti. L'analisi si considera giustificata nei casi di sterilità di coppia in cui vi è una precisa indicazione per la fecondazione *in vitro*. Il rischio di anomalie cromosomiche è estremamente elevato fino a raggiungere un valore osservato dell'87%, per donne di età superiore a 35 anni (Plachot et al., 1988). Anche se non esistono dati significativi al riguardo è presumibile che la stessa coltura *in vitro* dell'embrione aumenti le probabilità di errori di distribuzione di cromosomi alla divisione cellulare.

Non può essere data una risposta facile al quesito se esiste un vantaggio complessivo della diagnosi pre-impiantatoria rispetto alle diagnosi prenatali relativamente precoci come quelle eseguite sui villi coriali alla 9-10 settimana o su liquido amniotico prelevato in pari periodo. Un criterio generale, peraltro non unanimamente condiviso, è quello della massimizzazione del beneficio con la precocità della diagnosi, in base alla considerazione che corrispondentemente viene minimizzato per la coppia il trauma dell'interruzione della gravidanza. Tra le possibili condizioni che giustificerebbero il ricorso alla diagnosi pre-impiantatoria in coppie fertili sono il rischio definito di prole affetta da malattie ereditarie come talassemia o emofilia. In questi casi sarebbe indicata la fecondazione *in vitro* come alternativa al lavaggio uterino, per l'elevato rischio di gravidanza extrauterina connesso con quest'ultima procedura.

### **1.7. Consulenza genetica e indicazioni per le diagnosi prenatali**

La consulenza genetica vista nella prospettiva delle diagnosi prenatali si articola nelle seguenti fasi: *a)* acquisizione di informazioni sui genitori, e su ascendenti e collaterali, nonché su precedenti figli e/o eventuali gravidanze pregresse, riguardo alla presenza di condizioni patologiche congenite o ereditarie o alla esposizione ad agenti mutageni chimici o fisici; *b)* rappresentazione del quadro clinico della malattia per la quale si deve determinare il rischio di prole affetta, con la specificazione del grado di compromissione delle capacità fisiche e mentali e con particolare attenzione agli aspetti inerenti l'autonomia e la vita di relazione del soggetto colpito. A diagnosi posta, ci può essere un seguito della consulenza genetica, in quanto, di fronte ad una visione e percezione diversa da parte dei genitori rispetto alla malattia accertata nell'embrione o nel feto, è spesso necessario approfondire le informazioni sulle conseguenze che una decisione positiva o negativa circa il proseguimento della gravidanza comporta e sui rischi per le nuove gravidanze.

Indicazioni generalmente riconosciute per la diagnosi prenatale sono l'età materna superiore ai 35 anni, la presenza di aberrazioni cromosomiche in forma bilanciata nei genitori, precedenti figli con anomalia cromosomica non ereditaria, anomalie cromosomiche non ereditarie nella famiglia, familiarità di difetti del tubo neurale (Cohen-Overbeck et al., 1990; Hodgkinson et al., 1990).

La soglia dei 35 o 38 anni di età materna, al di sotto della quale la diagnosi prenatale non viene indicata e quindi eseguita, non è un criterio universalmente applicato. In Italia si applica nei centri pubblici, che eseguono la diagnosi prenatale con i finanziamenti del Servizio Sanitario Nazionale. Nell'ambito dei centri privati questo criterio non è sempre applicato, o non è applicato affatto. Questi comportamenti saranno oggetto di valutazione nel sottocapitolo 2.3. riguardante gli aspetti medico-legali (pag. 38 e seg.).

A queste indicazioni maggiori finora universalmente riconosciute se ne aggiungono altre, alcune poste occasionalmente, altre più sistematicamente in un numero crescente di casi. Questa tendenza è attribuibile a due cause principali: *a*) la disponibilità di dati provenienti da screening di popolazioni o di sottopopolazioni mediante test biochimici e ultrasonografici (vedi capitolo 1.8. «Screening prenatali»); *b*) il progresso delle conoscenze sulle basi molecolari delle malattie ereditarie, il mappaggio ed il clonaggio dei geni responsabili, l'affinamento delle tecniche di analisi cromosomica.

In teoria tutte le mutazioni per i circa 2000 geni mappati, per la metà clonati, potrebbero essere riconosciute direttamente o indirettamente, mediante analisi del DNA di cellule fetali. Per ciascuna di queste mutazioni — comprese quelle responsabili di difetti minori che colpiscono sistemi, organi o tessuti specifici — può essere offerta la diagnosi prenatale. È stato recentemente clonato, almeno parzialmente, il gene della distrofia miotonica (Aslandis et al., 1992): questo successo apre la via alla possibile diagnosi di questa malattia. Si tratta di una condizione patologica indubbiamente grave ma che non si instaura di solito prima dei 20 anni, spesso anche molto più tardi e che ha un decorso progressivo piuttosto lento e a volte addirittura asintomatico. Un'altra malattia genetica ad esordio tardivo considerata per la diagnosi prenatale è la corea di Huntington, per la quale è disponibile la sonda per sequenze di DNA strettamente associate al gene. Alterazioni genetiche non legate a sindromi polimalformative e a grave deficit mentale, oggetto di diagnosi prenatale, secondo quanto riportato in recenti studi, sono: la deficienza per trioso fosfato isomerasi, associata ad anemia emolitica e ad alterazioni neuromuscolari (Tariverdian et al., 1991); la deficienza per l'ornitino transcarbamilasi associata ad iperammoniemia e a scompensi neurologici (Fries et al., 1991); una malattia linfoproliferativa legata al cromosoma X (Skare et al., 1991); alcune forme di xeroderma pigmentoso o di altre patologie caratterizzate da difetti di riparazione del DNA ed associate all'insorgenza di tumori (Auerbach et al., 1985; Ramsay et al., 1974); la fibrosi cistica, caratterizzata da insufficienza pancreatica e da grave compromissione respiratoria. Per quest'ultima malattia è disponibile il gene isolato e sono ipotizzabili tentativi di terapia genica (vedi precedente documento di questo Comitato «Terapia genica»). Tra le malattie da aberrazioni cromosomiche minori vanno ricordate: la sindrome dell'X-fragile, caratterizzata da una lesione, inducibile in vitro, in un sito specifico del cromosoma X ed associata a ritardo mentale; le sindromi da «geni contigui», occasionalmente famigliari,

caratterizzate da piccole delezioni a carico di cromosomi diversi ed associate a varie combinazioni di sintomi clinici, comprendenti quasi sempre deficit mentale.

Va rilevata la tendenza ad anticipare per ogni tipo di indicazione il momento della diagnosi nel periodo gestazionale con una conseguente riduzione del rischio per la madre in caso di aborto selettivo ed un aumento del rischio di abortività indotta dalla stessa tecnica di prelievo. Si deve tuttavia osservare che l'indicazione può non essere indipendente dalla tecnica di prelievo. Infatti per una diagnosi citogenetica la tecnica dei villi coriali presenta certamente degli svantaggi rispetto all'amniocentesi, con il solo vantaggio di essere più precoce. In una gravidanza a rischio relativamente basso (ad es. età materna avanzata), l'amniocentesi potrebbe essere la scelta più opportuna. Diverso è il criterio da seguire nella diagnosi prenatale mediante analisi del DNA e per situazioni di rischio più elevato (ad es. 25%). In questi casi le considerazioni cliniche circa la precocità della diagnosi, assicurata dalla biopsia coriale, tendono di fatto ad acquistare maggiore importanza.

### **1.8. *Screening prenatali***

La diagnosi fetale eseguita in gravidanze di donne di età superiore a 35 anni secondo una delle indicazioni specifiche sopra considerate, che hanno come destinatario le singole coppie, assume già le caratteristiche di screening prenatale. Con questo termine in un'accezione più estesa si definisce l'esame eseguito sul feto o su donne in gravidanza, in base a dati di popolazione che indicano un eccesso di alterazioni genetiche in determinati gruppi di individui. L'offerta diagnostica può essere generalizzata o limitata a campioni ristretti.

L'ecografia di primo livello viene attualmente utilizzata come screening di massa della popolazione ostetrica. Tutte le altre tecniche (ecografia di secondo livello, tecniche invasive) vengono impiegate in esami effettuati su indicazione specifica. Questa può essere identificata nel periodo preconcezionale, ma in genere viene riconosciuta nel corso della gravidanza. L'ecografia di secondo livello e le tecniche invasive vengono generalmente applicate in centri di riconosciuta esperienza, che coincidono con le strutture di riferimento della patologia ostetrica. Viene eseguita quando esistono fattori di rischio anamnestico (precedenti gravidanze ad esito sfavorevole, storia familiare di malformazioni, esposizione a teratogeni) oppure attuali (in genere, il sospetto di una patologia fetale formulato nel corso di un esame di primo livello).

Nel Regno Unito si pratica ormai da diversi anni e su vasta scala un dosaggio dei livelli di alfa-fetoproteina (AFP) nel siero delle gestanti quale indicatore di difetti di chiusura del tubo neurale (NTD) nel feto (UK Collaborative Study, 1977). Questa politica è stata adottata in conseguenza dell'incidenza relativamente elevata di tali difetti in quel Paese. In Italia, dove

questa incidenza è molto più bassa, non si è avvertita l'esigenza di implementare una simile politica.

Uno degli aspetti collaterali di questo screening è rappresentato dall'osservazione che livelli di AFP sierica inferiore alla norma si accompagnano più frequentemente alla presenza di un feto con trisomia 21 (Cuckle et al., 1984; Wald et al., 1988). Questo dato ha stimolato la ricerca di altri marcatori biochimici materni che possano avere un valore predittivo nei confronti di eventuali difetti cromosomici nel feto. Sono stati sagggiati, fra gli altri, la gonadotropina corionica (hCG) (Bogart et al., 1987), l'estriolo non coniugato (Canick et al., 1988) e la beta-1-glicoproteina (Bartels and Lindemann, 1988). Il test più significativo, assai più della AFP, sembra essere quello della hCG. Secondo Boué e collaboratori, valori di hCG aumentati in misura diversa secondo la fascia di età materna, giustificerebbero una amniocentesi e porterebbero al riconoscimento dell'80% dei feti con trisomia 21 concepiti da donne di 30 anni o più (Boué and Muller, 1991). L'indicazione può essere ulteriormente rafforzata dal riscontro di parametri ecografici quali lunghezza del femore fetale inferiore alla norma e presenza di pliche nuchali (Benaceraff et al., 1987; Benaceraff, 1991).

Il riscontro ecografico di vere e proprie malformazioni fetali è peraltro di per sé sufficiente indicazione all'amniocentesi, dato che il 4% circa dei feti con malformazioni ecograficamente rilevabili sono portatori di una anomalia cromosomica.

Malattie genetiche prese in considerazione per screening prenatali a causa della loro rilevanza epidemiologica e quindi del loro interesse per la sanità pubblica sono la malattia di Tay Sachs negli ebrei ashkenazi, la  $\beta$ -talassemia in popolazioni mediterranee e la fibrosi cistica nella popolazione generale.

La  $\beta$ -talassemia nella popolazione sarda risponde ai requisiti postulati come necessari per intraprendere un programma di screening dei portatori associato a diagnosi prenatale per una malattia autosomica recessiva (Kaback et al., 1974). Infatti la malattia è estremamente frequente in tale popolazione, con una incidenza di portatori pari ad 1:8 ed una frequenza di omozigoti malati dell'ordine di 1:250 nati vivi; esistono metodi semplici o comunque accessibili per la definizione degli eterozigoti e per la diagnostica prenatale; la malattia è estremamente grave essendo, in assenza di trasfusioni, incompatibile con la vita. Unica alternativa è costituita dall'allottrapianto di midollo da fratello/sorella HLA compatibili, utilizzabile solo da parte di una limitata componente, ed ancora associato ad un consistente rischio di mortalità e/o morbilità.

Lo scopo di un programma di screening genetico per una malattia autosomica recessiva è in generale quello di ridurre l'incidenza nella popolazione. Fin dal 1975 nella popolazione sarda è stato intrapreso uno screening e diagnosi prenatale per la  $\beta$ -talassemia che verrà qui brevemente illustrato come un esempio di controllo della malattia, senza impegnarsi in questa

sede in una sua valutazione complessiva. Il coinvolgimento ed educazione della popolazione bersaglio è stato considerato dai conduttori dello studio come il primo e fondamentale requisito per il successo del programma (W.H.O. Working Group, 1983). Lo screening dei portatori è stato effettuato su base volontaria ed è stato diretto essenzialmente alle coppie già formate o in formazione che sembrano essere la popolazione più sensibilizzata al problema. Gli scopi erano ovviamente di fornire alla coppia una informazione completa sulla malattia, di presentare e discutere tutte le opzioni disponibili e di aiutare la famiglia nel processo decisionale e nel sostenerla una volta presa la decisione. Durante la consultazione genetica sono state date informazioni dettagliate sui punti seguenti:

a) scelte riproduttive; controllo delle nascite, adozione, selezione del coniuge, inseminazione artificiale e diagnosi prenatale;

b) metodologia della diagnosi prenatale e cioè prelievo del materiale da esaminare, rischio di perdita fetale, rischio di fallimento diagnostico e rischio di diagnosi errata.

Ciascuno di questi punti è stato discusso in funzione del metodo di campionamento e di analisi adoperata, analisi del DNA dei villi coriali e degli amniociti o analisi del sangue fetale. Quest'ultimo tipo di analisi, l'unico disponibile fino al 1980, è stato ora pressoché completamente sostituito dai metodi di analisi del DNA. Tuttavia ancora oggi portatori di mutazioni rare, non ancora definite a livello molecolare, possono disporre solamente, come metodo di diagnosi prenatale, dell'analisi del sangue fetale. Nella popolazione sarda di 1,5 milioni di abitanti, con una frequenza di portatori del 12,6%, il numero di coppie a rischio per la  $\beta$ -talassemia, nell'ipotesi di matrimonio a caso, è pari a 1:60. Con il programma ora descritto, operante nell'arco di 13 anni circa, attraverso lo screening di 167.000 volontari sono state identificate 1.500 coppie a rischio. Sommando a questo il numero di quelle che avevano già avuto un figlio malato (800) si arriva alla cifra di 2.300 che è pari al 85% del totale delle attese. Tale risultato è stato considerato come la prova di una notevole accettazione del programma da parte della popolazione a rischio e di una elevata efficienza dello screening. Su 2379 casi analizzati sono stati individuati 619 feti omozigoti. Il numero di perdite fetali legate al prelievo del materiale diagnostico e la percentuale di fallimento sono risultati molto limitati. È da osservare inoltre che con l'uso delle tecniche di analisi del DNA sono stati annullati gli errori diagnostici connessi con l'uso del sangue fetale. A seguito del programma di screening dei portatori combinato con la diagnosi prenatale, conclusasi con l'aborto selettivo nel 99,4% dei casi, l'incidenza della  $\beta$ -talassemia omozigote in Sardegna si è ridotta da 1:250 nati vivi ad 1:1000.

Va tuttavia osservato che il metodo usato in questo caso non sostituisce quello dello screening di portatori di talassemia o microcitemici (Silvestroni

e Bianco, 1943) condotto in modo sistematico nell'adolescenza o attuato attraverso la consulenza prematrimoniale. La prevenzione dell'anemia mediterranea può ottenersi infatti con assoluta certezza se il portatore di talassemia evita di avere figli con un altro portatore. Un piano di prevenzione sviluppato attraverso l'identificazione dei portatori nella Regione Lazio, secondo quanto riferito dagli autori (Silvestroni e Bianco, 1975; Silvestroni et al., 1978; Bianco 1988-89; Bianco et al., 1989) ha portato in 17 anni ad una riduzione dell'80% dell'incidenza della malattia. In base anche all'esperienza acquisita in altri Paesi, oggetto di discussione può essere l'accettabilità sociale oltre che l'efficacia degli screening di massa.

L'analisi del DNA a livello di morula, dopo fecondazione in vitro, o a livello di blastula ottenuta per lavaggio della cavità uterina dopo fecondazione naturale, ha creato nuove prospettive per la diagnosi prenatale (Stamatoyannopoulos, 1974; Handyside et al., 1989). L'accettabilità di tale tecnologia da parte della popolazione è risultata elevata.

### **1.9. *Terapia prenatale***

Molte delle patologie fetali identificate nel corso della vita intrauterina sono già da ora candidate a provvedimenti terapeutici. Nella maggior parte dei casi, l'intervento medico o chirurgico viene effettuato dopo la nascita. Questo non esclude un potenziale beneficio derivante dalla diagnosi prenatale, nè la necessità di una condotta attiva e mirata nel corso della gravidanza e di un attivo coinvolgimento della madre. È opinione di molti che la diagnosi prenatale dei difetti correggibili dopo la nascita sia comunque vantaggiosa, permettendo la messa in atto di una serie di provvedimenti clinici atti a garantire una tempestiva assistenza pediatrica in un ambiente qualificato (Romero et al., 1988; Nyberg et al., 1990; Creasy and Resnik, 1984; Harrison et al., 1991).

Provvedimenti terapeutici da effettuare nel corso della vita intrauterina sono stati proposti per numerose condizioni patologiche fetali con l'obiettivo di interrompere temporaneamente il processo che minaccia il feto, fino al momento in cui il parto diventa possibile. L'esperienza con le terapie fetali è recente, ma in una fase di rapido sviluppo (Harrison et al., 1991).

Rari difetti del metabolismo associati a complicazioni intrauterine o perinatali sono stati prevenuti mediante somministrazione materna di vitamine (deficit multiplo di carbossilasi, acidemia metilmalonica, ecc.) ed è presumibile che molti altri difetti simili possano essere trattati in modo analogo (Harrison et al., 1991).

Particolare interesse hanno suscitato i recenti interventi chirurgici sul feto esposto previa isterotomia, la cosiddetta chirurgia fetale ad utero aperto, per la correzione di anomalie molto gravi a decorso evolutivo durante la vita prenatale e associate a elevata mortalità perinatale (Harrison et al., 1990; Crombleholm et al., 1988).



Oltre a questi interventi già in una fase avanzata di sperimentazione clinica, devono essere considerati due provvedimenti, che sono al momento attuale oggetto di grande attenzione: il trapianto di cellule staminali e la terapia genica somatica prenatale. Il trapianto di cellule staminali è utilizzato in epoca postnatale per il trattamento di patologie genetiche di diversa natura, che includono principalmente malattie ematologiche e alcuni difetti del metabolismo (Harrison et al., 1990). Il principio di base di questa procedura consiste nel somministrare ad un individuo malato una popolazione di cellule provenienti da un individuo sano. Questa popolazione cellulare, attecchendo e moltiplicandosi, produrrebbe gli elementi cellulari, o le sostanze, delle quali l'organismo è patologicamente carente. L'elenco delle malattie trattabili è molto vasto; è stato fino ad ora riportato un successo terapeutico per le seguenti:

- beta-talassemia
- anemia a cellule falciformi
- sindrome di Wiskott-Aldrich
- malattia granulomatosa cronica
- sindrome di Kostmann
- osteopetrosi infantile maligna
- sindrome di Chediak-Higashi
- sindrome di Maroteaux-Lamy
- immunodeficienza grave.

Il feto nella prima metà della gravidanza, oltre ad essere un vantaggioso donatore, potrebbe essere il ricevente ideale per un trapianto di cellule staminali. Teoricamente, la relativa immunotolleranza renderebbe più probabile l'attecchimento del trapianto, permettendo di evitare la somministrazione di farmaci citotossici e radiazioni. Inoltre, verrebbero prevenuti i danni conseguenti al perdurare postnatale della malattia. Le sperimentazioni di trapianto prenatale feto-fetale nella pecora hanno fornito risultati incoraggianti, in linea con i presupposti teorici.

Dal momento che sono oggi largamente disponibili da un lato metodiche per la diagnosi prenatale precoce di numerose malattie genetiche e dall'altro tecniche per l'infusione di sostanze nel circolo fetale fino da epoche molto precoci di gravidanza, il trapianto di cellule staminali è già da ora potenzialmente effettuabile in epoca prenatale. Alcuni tentativi sono già stati riportati ed in almeno un caso è stato riportato un successo terapeutico. Restano ancora numerosi interrogativi, che riguardano quale sia la metodologia più appropriata, in relazione all'epoca, alla procedura e al numero di cellule da trasferire, ma è opinione comune che in un futuro molto prossimo il trapianto di cellule staminali in utero fornirà una soluzione radicale a molte malattie genetiche altrimenti letali o gravemente invalidanti.

La terapia genica somatica è stata effettuata in epoca postnatale ed il suo impiego è ipotizzabile anche in epoca prenatale. I requisiti indispensabili

sono tutti soddisfatti. Esistono infatti tecniche affidabili di diagnosi prenatale precoce di molte malattie genetiche, e metodiche sicure per il prelievo e l'infusione di sostanze nel feto. Soprattutto nella prima metà della gravidanza, sono presenti in circolo numerosi elementi cellulari staminali, precursori della emopoiesi, che possono essere facilmente prelevati mediante funicolocentesi e coltivati in vitro. Su queste cellule sarebbe teoricamente possibile il trasferimento di geni isolati e clonati con le tecniche attualmente utilizzate per la terapia in epoca postnatale. Queste cellule potrebbero successivamente essere reinfuse nel circolo fetale. Alcuni studi sembrano tra l'altro indicare una maggiore recettività delle cellule fetali al trasferimento genico. In attesa di dati più certi, non sembra proponibile al momento attuale una terapia genica prenatale per le malattie che hanno un esordio clinico postnatale. Esiste tuttavia un vasto gruppo di patologie genetiche, che riguardano soprattutto il sistema nervoso centrale, nelle quali un danno reversibile viene probabilmente prodotto nel corso della vita intrauterina. In questi casi, esisterebbe dunque una concreta indicazione al trattamento prenatale precoce. Si sottolinea che tanto il trapianto di cellule staminali che la terapia genica somatica fetale verrebbero attuate mediante tecniche collaudate di prelievo e infusione che hanno rischi fetali molto bassi e rischi materni pressochè inesistenti.

## **2. Implicazioni etiche**

### **2.1. *La diagnosi prenatale nel sistema delle cure della salute: aspetti psico-sociali***

La diagnosi prenatale è una tecnologia della moderna ostetricia, un'importante conquista del progresso scientifico-tecnico. Offre la possibilità di conoscere le condizioni del prodotto del concepimento prima che venga alla luce, di essere rassicurati della sua normalità, di intervenire per correggere precocemente le sue anomalie, se anormale anche di rifiutarlo. È una nuova realtà medico-scientifica che è entrata anche nella cultura della gente, è diversamente pensata nel pluralismo culturale, ha un sicuro ma non ben definibile significato esistenziale per le donne, le coppie, le famiglie. Nel sistema delle cure della salute in cui viene praticata è una nuova variabile che influenza certamente i sentimenti, le attitudini, i comportamenti — degli operatori, delle gravide, dei genitori — nei confronti della gravidanza. Le valutazioni sono diverse ed è molto arduo compiere il passaggio da quelle scientifico-sanitarie a quelle umane.

Per l'approccio bioetico alla diagnosi prenatale si possono fare anzitutto due riflessioni generali: una su alcuni concetti guida in ambito sanitario che sono considerati internazionalmente consolidati (vedi Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS) ed una di ordine epistemologico.

Concetti-guida sono i bisogni e le domande («needs and demands»), l'efficienza e la soddisfazione («efficiency and satisfaction»). Sono particolarmente appropriati al problema, sotto tanti aspetti delicato, della diagnosi prenatale. I bisogni sono dell'istituzione, come esigenze di progresso scientifico e di funzionamento e sviluppo dei servizi, e della popolazione e delle singole persone, come ricerca di benessere collettivo ed individuale. Le esigenze istituzionali determinano inevitabilmente il fenomeno dei bisogni indotti e di conseguenza un aumento delle domande. L'efficienza presume l'efficacia delle procedure, come rapporto rischi/benefici, ed esprime la responsabilità nella valutazione dell'utilità sociale dei programmi, come rapporto costi/benefici. La soddisfazione della popolazione e delle singole persone deriva dall'efficienza istituzionale, ma non solo, dipende ovviamente dalla natura multifattoriale del benessere, da come le singole persone lo sentono e lo ricercano.

La riflessione suggerita dagli epistemologi è sul progresso scientifico e sulle iniziative istituzionali che ne conseguono. Si parla di una «epistemologia» dei paradigmi scientifici, della loro utilizzazione per l'implementazione di programmi, delle verifiche dei programmi, e di una epistemologia delle applicazioni dei paradigmi scientifici, con i problemi derivanti dallo svolgimento dei programmi, dalle modalità delle verifiche. dall'impatto che programmi e risultati hanno sul benessere della popolazione e delle singole persone. Che sono certo dotate di autonomia, di indipendenza dall'ambiente, dal contesto socio-culturale, ma solo relativamente, poichè la loro esistenza riceve sempre impronte dall'evoluzione della cultura in generale ed in maniera certamente significativa di quella scientifica, con i suoi molteplici e più o meno adeguati canali di diffusione.

È impegno etico, a livello sociale ed individuale, controllare il fenomeno dell'induzione di bisogni, misurare le possibilità di rispondere alle domande, valutare l'appropriatezza delle domande e selezionarle, misurare l'efficienza con il parametro della soddisfazione, considerare entrambe le suddette epistemologie, l'equilibrio che devono avere nel sistema delle cure della salute.

Ha grande rilievo etico chiedersi come sono le attitudini e le competenze del medico nell'offrire procedure create dal progresso scientifico, ad informare sul loro significato, sui rischi e sui benefici, a comprendere la natura dell'accettazione e del rifiuto dell'offerta, a cogliere il più possibile i vissuti che le persone hanno dell'informazione, a sincerarsi della convinzione dei loro consensi.

Sono molte le conoscenze medico-scientifiche sulla diagnosi prenatale. È forte l'interesse scientifico per i suoi sviluppi; si esaminano le possibilità di incrementare l'accettazione da parte delle donne e — da taluno — si considera l'opportunità di estenderne l'indicazione abbassando l'età del rischio. Meno si sa degli effetti che la conoscenza di questa pratica medica ha avuto diffondendosi nella cultura at-large, se ed in quale misura influisce sulla responsabilità procreativa delle persone. È una spinta ad identificare la

pianificazione familiare con l'interruzione volontaria della gravidanza, interferisce con l'esperienza del concepimento e della gravidanza. La letteratura offre spunti utili per riflettere su tutto questo. Concerne i risultati di indagini a carattere psicologico e psico-sociale — certamente meno numerose di quelle organicistiche — che nel complesso corrispondono alquanto alle percezioni che ognuno può avere nella pratica guidata dal senso comune.

La «mamma» ha una rappresentazione immaginaria, fantasmatica del bambino, che si forma già nel momento della decisione di procreare. Al controllo ecografico essa confronta l'immagine fantasmatica del piccolo con quella proiettata sul video ed i suoi atteggiamenti sono più o meno ambivalenti od ambigui. Può sentirsi profanata nel sentimento del segreto che coltiva, scrutata nel corpo, narcisisticamente ferita. Si parla di profanazione fantasmatica, di «fantasma di profanazione» della mamma. Il piccolo non è più soltanto una parte del suo corpo, un segreto che custodisce: essa può provare l'impressione che diventi un corpo estraneo, di essere perfino vista da lui, e può rifiutarsi di guardarlo. Ma può anche provare un senso di piacere, un'intima soddisfazione a vederlo, a vedere i suoi movimenti corrispondenti alla sensazione fisica che le provocano. Vedendolo può sentire rafforzata la comunicazione che sta instaurando con lui.

Anche il padre si costruisce un'immagine del figlio: si prepara ad accoglierlo e quando il bambino verrà alla luce sarà preso da un senso di narcisistica gratificazione. Vive variamente l'attesa e partecipa variamente al vissuto della mamma, può più o meno estraniarsi od essere da lei estraniato. Pare che l'esperienza ecografica abbia effetti importanti, che lo renda cioè più presente all'evento, che gli faccia prendere più precoce coscienza dell'esistenza reale del figlio e della nuova responsabilità che sta per assumersi. Si dice che il vedere l'immagine del concepito sul video modifichi in qualche modo il saldarsi e l'arricchirsi della relazione di coppia. Ma non si sa abbastanza se e come sia realmente modificata. La gravidanza è sempre accompagnata da più o meno intensa ansia, e c'è sempre il timore di anomalie ed imperfezioni del piccolo. Se intensa, l'ansia può essere come tale fattore di rischio anche di complicanze ostetriche. Madre e padre che sanno che il piccolo è stato visto «normale» sono rassicurati, acquisiscono maggior serenità. Però talvolta si difendono anche dall'intrusione ecografica, c'è il rifiuto di guardare il video, ed ha un sicuro significato l'osservazione che nel 50% dei casi non si vuol conoscere il sesso del bambino prima che venga alla luce (Jalenques et al., 1991).

Complessivamente risulta che la valutazione della diagnosi prenatale, con le sue diverse tecniche, è positiva. Si sta consolidando nella cultura della gente e non vi sono evidenze per ritenere che interferisca negativamente con il processo di attaccamento («bonding») genitori-bambino. Nel sospetto di un rischio di anomalie ed imperfezioni è stata segnalata una frequenza superiore all'80% di accettazione dell'offerta. Negli ultimi decenni è progressivamente aumentato il successo della gravidanza, quindi è diminuita la

tolleranza dell'incertezza del suo esito. Mal tollerata è anche l'incertezza decisionale in presenza di un rischio potenziale. Si chiede, ormai, che l'informazione sia dualistica — rischio sì/rischio no — e non sulla base di dati statistici — e cioè probabilistica — come comunemente viene data dal medico. Se il rischio esiste bisogna conoscerlo, decidere di confermarlo, liberarsi quanto prima dall'ansia accentuata. Se l'offerta di diagnosi prenatale non è accettata, i motivi sono religiosi, oppure c'è il timore dell'aborto provocato o di danni al piccolo, talvolta semplicemente di provare eccessivo dolore. Ancorché non insignificanti, questi motivi e questi timori non sembrano frequenti, e come si è visto, nel mondo medico-scientifico si considerano le possibilità di eliminarli. La valutazione positiva della diagnosi prenatale è dimostrata da donne a rischio che, messe in situazioni di scelta tra prelievo di villi coriali ed amniocentesi, hanno scelto la prima tecnica di prelievo, perché praticabile più precocemente, con più rapido alleviamento dell'ansia, pur sapendo che è più frequentemente causa di aborto (Caccia et al., 1991; Mc Cormack et al., 1990; Spenser and Cox, 1987; Abramsky and Rodeck, 1991; Dixon et al., 1981; McGovern et al., 1986; Marteau et al., 1989a, 1989b, 1991).

Due aspetti della diagnosi prenatale, che verranno discussi in altro contesto nella parte che segue, meritano di essere riconsiderati per i loro risvolti psicologici.

Il primo concerne l'identificazione che frequentemente, o quasi comunemente, si fa di essa con la prevenzione. La diagnosi prenatale è propriamente prevenzione quando favorisce una pronta correzione dell'anomalia rilevata, a breve distanza dal parto, sperabilmente in utero, prima che, ignorata, sia causa di morte o di ulteriori danni. Esempio è la diagnosi ecografica intrauterina di ostruzione intestinale, idrocefalo, malformazioni urologiche, cardiache, diaframmatiche. Non è prevenzione se, documentata un'anomalia, porta all'interruzione della gravidanza. In questo caso è prevenzione della sofferenza del dare alla luce un bambino anormale, disabile. Su questo punto si apre la discussione difficile sulla qualità della vita e sul significato della sofferenza nella vita, in termini non necessariamente filosofici o religiosi, sulla prevedibilità della qualità della vita di una persona, sebbene disabile; di quanto la disabilità può diventare handicap; di quanto la famiglia riesce a tollerare la disabilità ed a ridurre l'handicap; di quanto la famiglia è in grado di aiutare il disabile ed ha possibilità a sua volta di essere aiutata.

Il secondo aspetto della diagnosi prenatale di rilevanza etica concerne la possibilità che venga indotta l'interruzione della gravidanza per malattie congenite che con le cure mediche possono avere una sopravvivenza prolungata o che si manifestano clinicamente in età più avanzata. Paradigmi di questo problema sono la fibrosi cistica e la corea di Huntington. Si pone anche in questo caso l'interrogativo insidioso sulla prevedibilità del significato che per una persona e per la sua famiglia ha la vita anche se accorciata

e causa di disabilità o handicap. Su questo delicato quesito il C.N.B. si riserva di tornare in un successivo documento.

Concludendo queste valutazioni, si deve riconoscere che la diagnosi prenatale è una nuova realtà culturale, è il prodotto della ricerca scientifica e del progresso tecnologico e tecnico, è entrata nella cultura at-large, dà impronta al contesto socio-culturale dal quale le persone sono relativamente indipendenti; viene proposta dal medico, ed al medico che la propone è richiesta una cultura non solo scientifico-tecnica.

Centrale nell'approccio bioetico alla diagnosi prenatale, come ad altri problemi medici ed epistemologici posti dal progresso scientifico e dalle sue applicazioni — in questo caso in maniera peculiare — è dunque anche la riflessione sulla cultura del medico e sulla cultura di chi ha la responsabilità di formarlo.

## **2.2. *Valutazione dei rischi e benefici ed accettabilità dell'intervento diagnostico o terapeutico***

Oggetto di valutazioni etiche particolarmente delicate sono la consulenza genetica mirata alla diagnosi prenatale e l'intervento diagnostico con conseguenti effetti, i programmi di screening e la terapia prenatale. La consulenza genetica deve in primo luogo rispondere ad una esigenza di informazione ed al diritto da parte di un individuo singolo o di una coppia, di conoscere la propria costituzione genetica in ordine a caratteri che possono avere rilevanza per la salute, aprendo peraltro il problema se lo stesso principio si applica anche alla progenie. L'informazione deve essere scientificamente fondata, completa ed esauriente in modo da offrire tutti gli elementi necessari per una obiettiva valutazione del rischio di trasmissione di caratteri patologici alla progenie e per una consapevole scelta riproduttiva. Altro attributo fondamentale della consulenza genetica deve essere il carattere non direttivo e l'assenza di pressioni socio-sanitarie o tecnico-sanitarie per quanto riguarda la scelta dello strumento diagnostico o la finalizzazione dell'analisi. Deve essere questa una delle preoccupazioni principali del consulente genetista. Per questo, nel momento di comunicare l'esito di una diagnosi prenatale patologica il consulente cerca di fornire tutte le informazioni utili a comprendere il tipo di patologia che ci si può ragionevolmente attendere, dato il difetto genetico riscontrato ed una rappresentazione il più possibile fedele della realtà che attende la coppia. Sulla base di queste informazioni i consultanti dovrebbero poter operare liberamente le proprie scelte. È evidente che il segnalare fra i possibili effetti dell'alterazione genetica un ritardo mentale grave o malformazioni gravi, non significa indurre i consultanti a scegliere l'interruzione di gravidanza. Allo stesso modo, non c'è nulla di direttivo nell'espone alla coppia le conseguenze negative che l'interruzione di gravidanza può avere, principalmente quelle a livello psicologico. Gli effetti non risultano minori nei casi di interruzione precoce (dopo CVS) rispetto a quelli di interruzione

tardiva (dopo amniocentesi) e talvolta possono persistere molto a lungo (Black, 1990). Ugualmente non sembra esservi nulla di direttivo nell'illustrare ai genitori tutti i rimedi che, per quanto ancora non risolutivi, si possono applicare dopo, o anche prima, della nascita per ridurre gli effetti della mutazione genetica. È solo questo tipo di consulenza che appare deontologicamente corretto, sia perché fornisce ai consultanti un quadro più completo ed esauriente dei vari aspetti di una complessa e difficile realtà, sia perché ciò consente al consulente genetista di mantenere un giusto equilibrio fra interessi della madre e interessi del feto.

I quesiti che si pongono da un punto di vista etico generale per la diagnosi prenatale riguardano l'affidabilità della tecnica, il rischio biologico per la madre e per il feto, le finalità dell'indagine ed i vantaggi e gli svantaggi che ne derivano e in definitiva la liceità dell'intervento. Le risposte devono essere articolate per i diversi tipi di approccio usato per la diagnosi prenatale. Per l'indagine ecografica sia come intervento diagnostico effettuato su una specifica indicazione, sia come metodo di screening di massa si può osservare che gli esami eseguiti con le apparecchiature attualmente in uso sono privi di effetti nocivi per la gravida e per il feto. Le finalità dell'esame ecografico ostetrico sono clinicamente rilevanti. I valori di sensibilità, di specificità e di predittività del metodo sono elevati approssimandosi nella maggior parte dei casi al 90-100% (Levi et al., 1991).

Sulla liceità dell'intervento non esistono pertanto problemi. In tutti i paesi della Comunità europea, esiste un consenso comune circa la utilità di sottoporre tutte le gravide a controlli ecografici. In Germania, questo consenso è stato formalizzato in una norma di legge che prevede la esecuzione di due ecografie, una nel secondo e una nel terzo trimestre (Hansmann, 1991). In Italia, per quanto non esistano analoghe iniziative nazionali di legge ma direttive a carattere amministrativo (esonero dal pagamento dei «tickets» sanitari), la regola è generalmente seguita da tutti gli ostetrici. Si assiste anzi ad una esasperazione del fenomeno, e molte pazienti vengono addirittura sottoposte ad un numero eccessivo di esami.

Nella diagnosi prezigotica proponibile per la cellula uovo non fecondata la frequenza di fallimenti del saggio, in mano ad operatori altamente qualificati e specializzati, è relativamente bassa, ma comunque non inferiore al 10%; la frequenza di risposte errate risulta superiore al 30% a causa di eventi di ricombinazione genetica. Il rischio biologico, ossia la probabilità di induzione di anomalie dello sviluppo, è indeterminabile per la carenza di dati. In linea di principio la selezione prezigotica operata sulla cellula uovo con meiosi in atto non è equivalente a quella effettuata alle fasi successive dello sviluppo embrionale, in quanto la scelta dei due pronuclei che si fonderanno nello zigote, non è ancora avvenuta. Il consenso sulla finalità dell'intervento dovrebbe essere unanime in quanto esso evita la selezione zigotica e può essere associato a tecniche di fecondazione in vivo. Tuttavia

sulla praticabilità del metodo, allo stato attuale, si deve concludere negativamente a causa della frequenza troppo elevata di false risposte.

Nella diagnosi preimpianto è necessario distinguere tra procedimenti non invasivi ed invasivi. Per quanto riguarda i primi si deve considerare che si tratta di tecniche di uso limitato e non sufficientemente collaudate nei sistemi sperimentali. Esse appaiono tuttavia promettenti in quanto possono rappresentare il metodo di elezione per la determinazione di alcuni errori congeniti del metabolismo. L'informatività è comunque ancora bassa. Decisamente informative e risolutive sono invece le diagnosi preimpianto di tipo invasivo. Questi metodi sono basati sulla rimozione di una o poche cellule della morula o della blastocisti, sulle quali possono essere eseguite sia analisi citogenetiche, su cellule in divisione o in interfase, sia analisi di tipo molecolare. La sperimentazione sull'animale è ormai giunta in una fase tale da consentire il passaggio alla fase clinica. La tecnica è stata infatti applicata in alcuni casi a blastocisti umane (Edwards and Hollands, 1988). Esiste qualche dato preoccupante nel topo per quanto riguarda l'effetto sullo sviluppo successivo dell'embrione. Il danno può essere evitato se gli embrioni sottoposti a biopsia vengono mantenuti per un breve periodo in coltura *in vitro* prima del trasferimento in utero (Nichols and Gardner, 1989). Tuttavia anche il solo sospetto di effetti a distanza, peraltro fondato su alcune osservazioni effettuate in sistemi animali, è sufficiente per sostenere l'etica della prudenza nell'adottare paradigmi scientifici e sviluppare programmi di ricerca con influenza diretta ed immediata sui singoli individui e sulla popolazione. Nelle diagnosi preimpianto associate a tecnologie riproduttive e di coltura *in vitro* è richiesta l'interazione di diverse competenze specialistiche ed è necessario procedere con estrema cautela in condizioni sperimentali ottimali, quali possono essere realizzate in laboratori adeguatamente attrezzati. In questo modo l'efficienza relativa del metodo basato sul prelievo di cellule embrionali può raggiungere valori superiori al 90%. Limiti del metodo per quanto riguarda le tecniche di analisi citogenetica sono l'impossibilità di determinare la presenza di piccole delezioni o riarrangiamenti cromosomici ed il fatto che una o poche cellule possono non essere rappresentative dell'anomalia cromosomica presente nelle rimanenti cellule della blastocisti, a causa di fenomeni tutt'altro che rari di mosaicismo. Tuttavia, aumentando entro i limiti consentiti il numero di cellule analizzate, la probabilità di errore diagnostico si può ridurre considerevolmente. L'uso della PCR per la diagnosi di malattie ereditarie da mutazioni puntiformi, a causa della elevata sensibilità del saggio è esposta ad errori dovuti a contaminazioni di DNA, ma opportunamente controllata può essere considerata sufficientemente sicura. Prescindendo dagli aspetti etici che verranno analizzati in un documento in preparazione, la indicazione perseguita nella diagnosi preimpianto per una coppia fertile è quella di anticipare al primo periodo di gravidanza la definizione dello stato patologico dell'embrione, riducendo l'ansia dell'attesa nella



consapevolezza di un rischio genetico rassicurati da un esito favorevole o alleggerendo il carico psicologico nel caso di una decisione negativa riguardo al proseguimento della gravidanza. Nei casi di sterilità in cui si fa ricorso alla fecondazione *in vitro* la diagnosi preimpianto consente non solo di verificare la presenza di anomalie cromosomiche spontanee ma anche di determinare eventuali danni cromosomici indotti dalla manipolazione *in vitro*. Tra gli svantaggi del metodo devono essere menzionati quello dell'induzione della superovulazione con la conseguente selezione degli embrioni in soprannumero, quando venga effettuata la fecondazione *in vitro*, e il rischio di gravidanze extrauterine, quando la diagnosi viene effettuata sulla blastocisti recuperata per lavaggio uterino.

Una metodica recentemente proposta (Dokras et al., 1992; Brambati, 1992) si basa sulla combinazione della tecnica del lavaggio uterino con il prelievo di cellule extraembrionali trofoectodermiche della blastocisti. Tale metodo ha il vantaggio di evitare l'induzione del ciclo con farmaci e la fecondazione *in vitro* e di consentire l'uso di un numero maggiore di cellule per l'analisi.

La discussione sulla liceità della diagnosi preimpianto può basarsi sulle seguenti constatazioni:

a) la cellula o le cellule prelevate per l'analisi sono totipotenti e quindi ciascuna in grado di dare un embrione completo; questa considerazione non si applica al prelievo di cellule trofoectodermiche della blastocisti;

b) la finalità del metodo allo stato attuale, che esclude la possibilità di interventi correttivi del difetto genetico, è essenzialmente quella della selezione di embrioni geneticamente indenni.

Il CNB non può non rilevare la divergenza di opinioni su questo punto. Circa la valutazione etica dell'intervento si devono infatti registrare due posizioni distinte che derivano da un diverso modo di considerare l'embrione. Il valore di vita umana individuale connesso con quello di persona, in un caso, viene ritenuto pieno fin dal momento della fecondazione (principio della costitutività del carattere di persona) e mentre nell'altro l'acquisizione di tale valore con i diritti che ne conseguono è progressivo (principio della gradualità del carattere di persona), il limite viene spostato ad una fase successiva dello sviluppo, da taluni individuato in corrispondenza del completamento dell'impianto (per una discussione più approfondita su questo punto, come anche sulle questioni connesse con la fecondazione *in vitro*, si rimanda ai documenti, in preparazione, su questi specifici temi). Assumendo come valido il primo principio, si deve concludere per l'inaccettabilità dell'intervento, considerando la tecnica diagnostica in sé in quanto l'operazione è assimilabile alla clonazione di due individui, uno dei quali viene sacrificato per la diagnosi; mentre per il secondo principio è ammissibile anche la selezione degli embrioni.

Per l'amniocentesi il rischio aggiuntivo di aborto è circa l'1% (Tabor et al., 1986). Non sono stati messi in evidenza a tutt'oggi altri effetti

sfavorevoli sul prodotto del concepimento. Alcuni tentativi sono stati compiuti per anticipare l'epoca di effettuazione dell'amniocentesi. Le casistiche sono ancora estremamente limitate a questo proposito, e non consentono di giungere a conclusioni. È comunque opinione di molti che l'esecuzione della amniocentesi prima della 12<sup>a</sup> settimana debba essere sconsigliata al momento attuale. L'effettuazione dell'amniocentesi nel terzo mese sembra invece essere associata a rischi fetali pressoché inesistenti. I rischi materni sembrano essere praticamente nulli, indipendentemente dall'epoca di gestazione.

Per la biopsia dei villi coriali l'esperienza iniziale nella pratica del prelievo aveva messo in evidenza un netto aumento delle perdite fetali rispetto all'amniocentesi (3% contro l'1%). Secondo studi recenti i valori delle frequenze di aborto indotto tenderebbero ad avvicinarsi a quelli osservati per l'amniocentesi (Canadian collaborative CVS-amniocentesis trial group, 1989; Rhoads et al., 1989; Smidt-Jensen et al., 1991; MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling, 1991). Tuttavia i valori variano nelle diverse casistiche e non vi è completo accordo tra i vari autori nella valutazione dei dati comparativi. Non sembrano essere stati riscontrati altri effetti sfavorevoli sul prodotto di concepimento. Peraltro, è stato recentemente ipotizzato che la procedura possa essere associata ad un incremento del rischio di difetti trasversali degli arti (Esieh et al., 1991). L'esperienza con il prelievo di tessuto placentare nel secondo e terzo trimestre recentemente proposto, è ancora troppo limitata per consentire una valutazione dei rischi fetali (Holzgreve et al., 1990).

Nella fetoscopia i rischi fetali dipendono soprattutto dall'esperienza dell'operatore. L'incremento di abortività varia nelle diverse casistiche tra il 2 e il 6%. La fetoscopia è stata tuttavia in pratica soppiantata dalla funicolocentesi, una tecnica meno indaginosa e associata a minori rischi fetali, e viene ormai eseguita in pochissimi centri in tutto il mondo, per indicazioni specifiche di occorrenza molto rara.

Nella funicolocentesi i rischi sembrano essere funzione soprattutto dell'epoca gestazionale e dell'indicazione al prelievo (una considerevole proporzione di indagini viene eseguita in feti affetti da malformazioni o altre gravi patologie, che hanno comunque una probabilità elevata di aborto spontaneo o morte perinatale). È opinione comune che il rischio aggiuntivo di abortività sia complessivamente stimabile intorno al 2% (Daffos et al., 1985; Bovicelli et al., 1989). I rischi materni sono praticamente inesistenti. Errori diagnostici vengono molto raramente riportati con l'amniocentesi, e si calcola che la loro frequenza sia inferiore all'1/1000, e sono prevalentemente da riferire ad errori segretari nella comunicazione del sesso fetale (Mikkelsen, 1987). È diffusa l'opinione che la tecnica dei villi coriali sia associata ad una probabilità di errore più elevata rispetto all'amniocentesi, e viene diffusamente citata una incidenza di falsi positivi che si aggira intorno all'1-2%. Questi cosiddetti «falsi positivi», rappresentati da mosaicismi riferibili a discrepanze tra il corredo cromosomico del

trofoblasto e quello del feto, sono tuttavia facilmente riconoscibili, sulla base della esperienza acquisita, e dunque controllabili. Il loro riscontro induce infatti a suggerire una indagine citogenetica di controllo sul liquido amniotico o sul sangue fetale nel secondo trimestre (Mikkelsen, 1987). In questa ottica si può dire pertanto che amniocentesi e biopsia dei villi coriali siano ugualmente accurate nella predizione del cariotipo fetale, e che una diagnosi errata (sia in senso positivo che negativo) debba essere considerata eccezionale. Con i nuovi metodi basati sull'analisi del DNA, l'accuratezza diagnostica complessiva nell'esperienza della Johns Hopkins University, che comprende circa 1100 diagnosi prenatali, è risultata del 99% (Bohemm and Kazazian, 1991).

Persiste in alcuni il concetto che la diagnosi prenatale si identifichi con aborto selettivo. La limitazione delle tecniche inizialmente utilizzate, che consentiva quasi esclusivamente il riconoscimento di patologie di estrema gravità, prive di possibilità terapeutiche ha sicuramente contribuito a diffondere questa visione. Negli ultimi anni tuttavia le metodiche diagnostiche sono state considerevolmente affinate. Inoltre, esistono oggi terapie consolidate e numerose altre che possono essere utilizzate con ragionevole probabilità di beneficio. La ricerca in questo senso appare inoltre particolarmente promettente. Sussiste tuttora un divario tra capacità diagnostica e terapeutica; ma si può obiettare che un simile divario esiste attualmente per l'intera medicina, e che comunque la diagnosi prenatale si confronta con patologie di estrema gravità, spesso di natura congenita.

I risultati di un ampio studio multicentrico italiano sulla diagnosi ecografica delle malformazioni fetali sono in questo senso indicativi (Rizzo et al., 1990). Anche a fronte di patologie fetali severe, molti pazienti non hanno richiesto l'aborto selettivo ma hanno scelto invece di proseguire la gravidanza confidando in un intervento di correzione postnatale. Questi dati confermano l'opinione diffusa secondo la quale la richiesta di aborto selettivo non consegue di per sé alla diagnosi di una anomalia fetale, ma piuttosto alla mancanza di valide alternative terapeutiche. Si può prevedere pertanto che in futuro lo sviluppo di nuove metodiche di trattamento pre e postnatale porterà ad una parallela riduzione delle interruzioni di gravidanza.

In questo senso la diagnosi e la terapia prenatale rientrano a pieno diritto nell'ambito della ostetricia moderna, condividendone i principi etici di base (Chervenak and Cullough, 1985; Fletcher and Jonsen, 1991); in questi, la figura del feto acquista sempre più una posizione centrale, così da farli considerare come una variante dei principi etici della medicina generale, nella quale al già riconosciuto diritto alla salute della madre si aggiunge il diritto prioritario alla vita e il diritto moralmente apprezzabile alla salute del prodotto di concepimento.

Di particolare rilevanza da un punto di vista etico è la condotta che consegue al responso diagnostico sfavorevole. Pur essendo generale il consenso sul valore di vita umana del feto esistono posizioni differenziate sull'interruzione della gravidanza in casi di accertamento di malattie genetiche gravemente invalidanti e inguaribili. Secondo un orientamento accettato dalla

normativa vigente l'aborto selettivo fa prevalere la salute psichica della madre sulla vita del feto quando esso sia portatore di rilevanti anomalie o malformazioni. Secondo un diverso orientamento la vita del feto va tutelata in ogni condizione e quindi l'interruzione della gravidanza va considerata un atto non lecito, la cui responsabilità ricade integralmente sulla coppia alla quale è riconosciuta la libertà di decidere.

Tra i nuovi aspetti delle diagnosi prenatali anche di tipo convenzionale, che si sono creati con il potenziamento dei mezzi diagnostici e lo sviluppo dell'ingegneria genetica, oggetto di particolare attenzione deve essere l'ampliamento dello spettro di malattie genetiche per le quali si pone il problema dell'analisi intrauterina e del controllo sulla prosecuzione della gravidanza e la possibilità di effettuare interventi correttivi, come il trapianto intrauterino e la terapia genica. Per quanto riguarda il primo aspetto si ritiene che il criterio di accessibilità all'analisi debba essere il più ampio possibile compatibilmente con un rapporto rischio/beneficio favorevole. Si conviene che debbano essere in ogni caso escluse piccole devianze patologiche o varianti normali che possono dare luogo a caratteristiche indesiderate. Restrittivo invece deve essere il criterio di scelta di condizioni patologiche da considerare ai fini della interruzione della gravidanza ferma restando la libertà di decisione da parte della coppia. Malattie per le quali risulta difficile l'inclusione nel novero delle patologie allo stato attuale incurabili e causa di acuta e non lenibile sofferenza, spesso associate a grave deficit mentale, sono ad esempio la sindrome dell'X fragile, sindromi da difetti di riparazione del DNA come lo Xeroderma pigmentosum caratterizzato da sensibilità alla luce e da insorgenza di tumori cutanei, malattie ematologiche come la  $\beta$ -talassemia, immunodeficienze gravi e malattie genetiche ad insorgenza tardiva come la malattia di Huntington.

La soglia di accettabilità delle malattie genetiche analizzabili in utero può essere oggetto di discussione e va attentamente sorvegliata con l'ingresso nella diagnostica di nuove forme patologiche di cui viene identificata la causa genetica. Con l'aumentare delle conoscenze sulle basi molecolari delle malattie ereditarie ed acquisite migliorano le prospettive di terapia mediante trasferimento genico anche in fasi precoci dello sviluppo. È prevedibile che la medicina fetale possa fare sempre maggiore ricorso a strumenti di correzione stabile di difetti biochimici, mediante il trapianto di cellule modificate geneticamente in grado di ripristinare il fenotipo normale. Vale la pena di osservare al riguardo che il feto è dotato di una elevata tolleranza nell'accettare il trapianto di cellule staminali ematopoietiche che possono dare luogo ad un chimerismo genetico a lungo termine. Questo tipo di intervento, per il momento ipotizzabile solo per malattie determinate da mutazioni in singoli geni, potrebbe ricondurre la diagnosi prenatale alla sua primitiva intenzione terapeutica.

Malgrado la mancanza di una precisa definizione dello stato morale e giuridico del concepito, il diritto moralmente rilevante alla conoscenza

dello stato di salute del nascituro è condiviso. È ormai invalsa negli ostetrici la visione del feto come paziente, e questo coinvolge in un disegno complesso madre, famiglia, medico e società. Si parla anche di un diritto alla salute del nascituro. Se il feto ha diritto alla salute, e la sua integrità fisica è minacciata, un intervento terapeutico è giustificato purché esista il ragionevole presupposto di un rapporto favorevole tra rischi e benefici.

Per quanto riguarda i programmi di screening, l'ecografia è l'unica procedura di diagnosi prenatale attualmente proponibile come programma esteso a tutta la popolazione. Le altre tecniche disponibili sono infatti di natura invasiva, e comportano comunque rischi finiti per il prodotto di concepimento. L'utilizzazione routinaria dell'ecografia in tutte le gravidanze trova invece un considerevole consenso. Tuttavia, le informazioni che ne derivano, soprattutto per quanto riguarda la predizione delle malformazioni fetali, possono avere comprensibili ripercussioni sulla sfera psicologica della madre: è per conseguenza opinione di molti che l'effettuazione di una ecografia ostetrica non possa prescindere dal consenso informato della paziente (Chervenak and Cullough, 1989; Chervenak et al., 1989).

Per estensione, analoghe considerazioni possono essere formulate in merito a nuovi programmi di screening proposti per identificare patologie fetali quali i difetti del tubo neurale e le anomalie cromosomiche tramite indagini sul sangue materno.

Sotto il profilo pubblico, vengono giustificati per la rilevanza clinica e sociale screening specializzati associati a diagnosi prenatali, come quello della  $\beta$ -talassemia di cui è stato riferito nel capitolo precedente.

I risultati del programma di screening e di diagnosi prenatali di  $\beta$ -talassemia sulla popolazione sarda ha dimostrato che la metodologia usata in quanto tale ha avuto una sua efficacia sul controllo a livello di una popolazione di una malattia autosomica recessiva potenzialmente fatale. Tuttavia questo indirizzo non pregiudica il superiore valore della prevenzione primaria a livello pre-matrimoniale, per la quale oltre all'efficacia dell'intervento, va sottolineato il vantaggio di una minore complessità di problemi che si pongono dal punto di vista etico, essendo gli aspetti rilevanti al riguardo limitati al consenso alla diagnosi, alla libertà di scelta matrimoniale ed ai possibili traumi connessi con lo stato accertato di microcitemico (Silvestroni and Bianco, 1975; Silvestroni et al., 1978; Bianco et al., 1984, 1985, 1986, 1989, 1991; Bianco 1988).

Il crescente e continuo uso della diagnosi prenatale da parte sia di coppie che di popolazioni a rischio indica che questa pratica viene comunemente accettata come fonte di informazione essenziale per la scelta procreativa. Per quanto riguarda lo screening prenatale della  $\beta$ -talassemia viene fatto osservare che, se è elevato il numero di diagnosi infauste e correlativamente di gravidanze interrotte, è presumibilmente molto più elevato il numero di soggetti sani e portatori che sono nati grazie alla diagnosi prenatale. La ragione principale della disponibilità a sottoporsi ad un procedimento in certi casi, come quello della diagnosi preimpianto, lungo,

faticoso e soggetto a fallimento, è quella di evitare a tutti i costi l'interruzione clinica della gravidanza. Questa si riconferma come un evento traumatico nella vita della coppia, che viene scelto solamente come male minore al confronto di quello considerato maggiore di avere un figlio malato.

### 2.3. *Aspetti medico-legali e deontologici*

Nella varietà e complessità degli orientamenti clinici, epidemiologici e sociologici che si riferiscono alla consulenza genetica e alla diagnosi prenatale, la riflessione medico-legale può estrapolare un'area nella quale i metodi sperimentali, allo stato della ricerca, siano valutabili sulla base della loro praticabilità. Ciò può avvenire tuttavia solo in quanto essi siano ordinabili e riferibili a una criteriologia essenzialmente fondata su principi di carattere biomedico e giuridico. Infatti la medicina legale non è una disciplina che detti regole preventive, ma quando la ricerca passa dalla fase sperimentale alla fase applicativa sull'uomo, il suo ruolo si sdoppia tra i principi giuridici consolidati e il dinamismo culturale della prassi deontologica. Pertanto nella ancora incerta tematica etico-giuridica della diagnosi prenatale essa può proporsi tre obiettivi concreti:

1. Può considerare se vi siano nella cosiddetta consulenza genetica che generalmente precede la diagnosi prenatale, elementi di novità rispetto alla tipologia del rapporto medico-paziente che si instaura col contratto di cura.

2. Può considerare la diagnosi prenatale nella sua specificità, sia rispetto alle metodiche adottate, sia rispetto a chi chiede di accedervi, sia rispetto all'embrione come destinatario ultimo del procedimento cognitivo.

3. Può suggerire, alla luce delle norme vigenti, criteri biomedici di riferimento utili a tracciare una connotazione giuridica adeguata allo status conferito all'embrione dall'essere oggi anche obiettivo autonomo di diagnosi e di cura.

*Consulenza genetica.* La consulenza genetica riveste un significato particolare rispetto alla consueta prassi anamnestico-informativa che precede l'atto medico. Per valutarne la peculiarità dovremmo considerare, da vari punti di vista, il radicarsi di quello che potremmo definire ormai un diffuso interesse a conoscere la propria situazione genetica, al di là di una vera e propria causa o di una sintomatologia presente o in vista di un progetto procreativo. L'interesse nasce dalla spinta di campagne pubbliche di informazione che si promuovono già a livello scolastico e adolescenziale per la prevenzione di certe malattie; nasce per il diffondersi, spesso improvvido, di una cultura paramedica che tocca ormai ogni settore del privato, nasce dalla buona disponibilità di mezzi e conoscenze che hanno in questi anni arricchito la medicina preventiva.

Le implicazioni personali e la rilevanza socio-sanitaria del colloquio col consulente, nel quale si teme e si denuncia l'affermarsi della prassi di una

«medicina predittiva», conferiscono alla consulenza genetica i caratteri propri dell'atto medico anche a prescindere dalla successiva indicazione diagnostica. Come tale si dovrà svolgere secondo i principi deontologici e giuridici che regolano il rapporto medico-paziente: sarà quindi liberamente deciso dall'interessato, sarà un atto dovuto del medico a ciò abilitato, né a questi sarà consentito rifiutare la prestazione in forza di una obiezione di coscienza preventiva all'eventuale diagnosi prenatale. Vale anche per la consulenza genetica il criterio della colpa per il mancato, scorretto o inidoneo utilizzo dei mezzi che sono, in questo caso, la competenza specifica del sanitario, l'accurata raccolta dei dati anamnestici, la corretta ed equilibrata trasmissione delle informazioni. Quando la consulenza genetica viene richiesta in funzione della diagnosi prenatale, il comportamento colposo — per esempio nella raccolta dei dati anamnestici — ha un rilievo particolare se si pensa che da questi può dipendere la prosecuzione della gestazione che metta in pericolo di vita o pregiudichi la salute della madre, o la nascita di un neonato affetto da malattia genetica, ove la mancanza o incompleta informazione impedisca alla madre di avvalersi del diritto ex artt. 4 e 6 l. 194, 22 maggio 1978.

Ovviamente il comportamento colposo può rilevare anche nel caso di avventatezza nella consulenza, tale da indurre ad una diagnosi che si riveli non necessaria. Anche le tecniche diagnostiche prenatali che vengono successivamente indicate ed eseguite danno alla consulenza genetica un rilievo particolare che sarà valutato secondo il rischio e le finalità del procedimento successivo.

*Diagnosi prenatale.* Nella dinamica della diagnosi prenatale la riflessione etico-giuridica e medico-legale si imbatte nella difficoltà di valutare distintamente il processo di ricerca, quello diagnostico e quello terapeutico. Il fatto che il procedimento conoscitivo non possa ancora concludersi per gran parte delle patologie fetali con un'indicazione terapeutica, finisce per radicalizzare le posizioni a seconda della concezione filosofica e antropologica che le sostengono. Anche in questa difficile fase la riflessione medico-legale deve limitarsi a valutare l'applicabilità del dato biomedico alle norme del diritto vigente. Posto che viene riconosciuto alla gestante il diritto di essere informata sul decorso della propria gravidanza, l'attenzione si concentra non tanto sulla liceità della diagnosi prenatale, ma sui mezzi diagnostici che, come è noto, si differenziano a seconda delle tecniche, a seconda del tempo di applicazione, a seconda del rischio per la madre e per il feto. Questi ultimi due aspetti sono i più significativi anche se la coscienza individuale può provare ulteriori e più profonde perplessità.

Prescindendo dalle metodiche di indagine non invasive, perché innocue sia per la madre che per il feto, e giudicando dai dati forniti dagli operatori, occorre ricordare innanzitutto che la diagnosi prenatale di tipo invasivo deve essere praticata dopo una attenta valutazione dei rischi e dei benefici che ne possono conseguire. Il problema si pone per patologie sia di origine acquisita

come infezioni virali e da altri agenti, quali il toxoplasma, sia di natura ereditaria. In quest'ultimo caso è opportuno che il medico si avvalga dei criteri suggeriti dalle società medico-scientifiche anche al fine di evitare interventi diagnostici non strettamente necessari.

Si deve escludere in ogni caso un uso indiscriminato e non giustificato da una vera e propria indicazione medica, pur nell'ampiezza che ha assunto oggi questo concetto. La donna dovrà quindi essere informata sia sui rischi che sulle alternative possibili così da prestare un consenso libero e pieno. L'informazione dovrà riguardare anche e diffusamente il coinvolgimento del feto essendo primario interesse della donna di conoscerne il destino.

Un altro aspetto da considerare riguarda il segreto sui dati personali relativi a malattie genetiche, l'archiviazione degli stessi e l'accesso alle discendenze future. Anche qui la donna avrà la piena disponibilità dei dati sulla propria persona, né esiste da parte sua l'obbligo di comunicarli al coniuge, al quale potrà semmai essere suggerita un'analisi genetica personale.

Più complessi appaiono i problemi della diagnosi prenatale mediante analisi del DNA di malattie genetiche ad insorgenza tardiva, la cui manifestazione clinica si realizza cioè in età adulta. In questi casi appaiono non solo validi ma addirittura più cogenti i principi indicati dalla Commissione di studio per l'ingegneria genetica, a suo tempo nominata dal Ministero della Sanità (Commissione Polli), per la diagnosi prenatale di malattie a precoce insorgenza. Quanto alle decisioni che i medici e le coppie possono adottare in conseguenza di diagnosi di questo tipo, appare evidente come esse siano gravide di problematicità umana ed etica, senza dire dei problemi giuridici e medico-legali sollevati dall'art. 6 della legge 194/1978 che alla lettera *b*) prevede la possibilità di interruzione volontaria della gravidanza in casi di «grave pericolo per la salute fisica e psichica della madre in relazione a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro». È dunque da porre in discussione se una alterazione del DNA, che comporta un aumentato rischio di malattia nell'età adulta, corrisponda realmente ad una anomalia, da classificare come rilevante, potendosi escludere decisamente che si tratti di una malformazione, nel senso inteso dalla legge. Tale interpretazione appare insostenibilmente estensiva.

Il problema della previsione di malattie ad insorgenza non immediata appare in tutta la sua gravità non soltanto etica ma anche sociale, quando si consideri che l'approfondimento futuro delle conoscenze sul genoma potrà senza dubbio aumentare esponenzialmente il numero di dati genetici capaci di consentire una diagnosi-prognosi di disfunzioni varie (Chapman M.A., 1990). Una siffatta possibilità potrà teoricamente dilatare a dismisura le motivazioni di interruzione volontaria della gravidanza, risultandone una vera e propria prassi eugenetica.

Un recente lavoro di Huggins (Huggins et al., 1990) nel riferire l'esperienza canadese nella diagnosi precoce della malattia di Huntington (HD) contiene una elencazione di problemi etici e deontologici, che può essere



considerata paradigmatica per tutte le malattie genetiche ad insorgenza tardiva. Alcuni dei problemi incontrati nell'analisi di famiglie in cui compariva la corea di Huntington riguardavano: la impossibilità di ottenere il campione da uno o più membri della progenie o la volontà di una madre di conoscere il rischio di malattie del proprio feto, ma non quello relativo a sé stessa (Principio di Autonomia) (Beauchamp T.L., 1982); la necessità di comunicare separatamente a due fratelli i rispettivi valori di rischio (Principio della 'Confidentiality'); ed ancora il confronto tra diritti individuali e diritti della società.

In ogni caso è particolarmente delicato il problema dell'informazione ai genitori del risultato dell'analisi, che comporta anche caute indicazioni sui limiti dei test. In questi casi è dunque necessaria una corretta ed ampia informazione sanitaria rivolta a soggetti con parenti affetti da malattie genetiche ad insorgenza tardiva al fine di sensibilizzarli nei confronti del problema e permettere loro di sottoporsi eventualmente ad un test di esclusione prima del concepimento.

*Connotazione giuridica attuale dell'embrione.* Senza entrare nel merito di una più ampia valutazione dello statuto giuridico dell'embrione, si deve osservare che — dal punto di vista medico-legale — anche le tecniche di indagine genetica condotte nelle fasi pre-impianto dell'embrione, in mancanza di una normativa specifica, debbono rispondere al principio generale espresso dalla legge 194/1978 che tutela la vita umana dal suo inizio. Per quanto si riferisce all'embrione già impiantato e — poi — al feto, è noto che la normativa attuale in Italia privilegia la salute e il bene psicofisico della donna rispetto alla vita del prodotto del concepimento (entro il 90° giorno di gestazione).

Di conseguenza, allo stato attuale anche la valutazione medico-legale non può spingersi verso una considerazione dell'embrione e del feto che lo contrapponga e lo renda alternativo nella disamina giuridica alla tutela dei diritti della madre, con l'eccezione — peraltro — del noto art. 7 della legge 194/1978 che dispone l'uso di mezzi e di tecniche capaci di salvaguardare la vita fetale allorché l'interruzione di gravidanza, lecita per la salvaguardia della vita materna, abbia luogo in epoca in cui esistano possibilità di sopravvivenza fetale.

#### 2.4. *Problemi etici*

Le condotte da prendere in esame nella diagnostica prenatale possono essere analizzate in una triplice prospettiva: le problematiche etiche connesse agli interventi di politica sociale e sanitaria; i problemi etici che si trova ad affrontare lo specialista che effettua le diagnosi; i problemi etici che riguardano la coppia o la donna che richiede la diagnosi. La suddivisione in questi tre ambiti: ambito sociale, ambito professionale medico-biologico, ed ambito privato, consente un duplice vantaggio. Da un lato permette un'analisi più precisa e dettagliata dell'argomento; dall'altro pone meglio in evidenza quale dovrebbe essere il compito di un Comitato nazionale di bioetica: chiarire quali scelte in ambito di politica sanitaria si possono compiere alla luce dei

diritti e dei doveri dei cittadini e del ruolo del professionista. Il principio dell'integrità del patrimonio genetico sia come bene collettivo sia come bene individuale non può essere indipendente da qualsiasi altro principio regola che tuteli gli interessi dei singoli e della società (Nespor, 1992).

1. In riferimento agli scopi ed agli obiettivi sociali, si può facilmente affermare che la diagnosi prenatale come qualsiasi atto diagnostico dovrebbe essere effettuato per curare o impedire la manifestazione clinica di una malattia (finalità curativa o preventiva). Dal momento che le attuali possibilità terapeutiche in medicina fetale sono inferiori a quelle diagnostiche, sta affermandosi il criterio di utilizzare la diagnosi prenatale come atto finalizzato ad una politica socio-sanitaria basata sulla selezione o eugenetica negativa. Questo atteggiamento è tuttavia da molti non accettato in quanto inammissibile a livello etico e etico-giuridico. In questo senso si esprime anche la Raccomandazione N.R. (90) 13 del Consiglio d'Europa sullo screening genetico prenatale, la diagnosi genetica prenatale e la consulenza genetica (Consiglio d'Europa, 1991). La risoluzione del Parlamento europeo sugli aspetti etici e giuridici dell'ingegneria genetica considera premesse indispensabili per il ricorso alle analisi genetiche che esse non vengano mai utilizzate con l'obiettivo scientificamente discutibile e politicamente inaccettabile di un miglioramento positivo del pool genetico della popolazione, di una selezione negativa di caratteristiche genetiche indesiderate, o di «norme genetiche» (Parlamento Europeo, 1989).

A parere del Comitato Etico Consultivo Nazionale Francese per le scienze della vita e della salute «il divario esistente fra i metodi diagnostici ed i mezzi terapeutici può far temere che il ricorso frequente alla diagnosi prenatale rafforzi l'atteggiamento sociale di rifiuto nei confronti dei soggetti considerati anormali e che divenga sempre più intollerabile la minima anomalia del feto o del bambino. La decisione di continuare o di interrompere la gravidanza appartiene in ultima analisi ai genitori a norma di legge. Così viene eliminato il rischio di un eugenismo collettivo» (Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie e de la Santé, 1985).

La finalità sociale della diagnosi prenatale è autenticamente preventiva, laddove è possibile intervenire terapeuticamente sul feto (dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio) in modo da prevenire la nascita di un bambino malato; è curativa quando la patologia è curabile o comunque trattabile dopo la nascita; laddove non è possibile curare o prevenire può essere ritenuta come un presidio medico-psicologico a tutela e a sostegno della maternità a rischio. Il concetto della tutela della maternità come finalità sociale è espresso a chiare lettere nella legge 194 sulla interruzione volontaria della gravidanza (legge 22 maggio 1978). La tutela si esprime non solo nell'informazione e nel sostegno psicologico alla donna e alla coppia, ma anche nell'impedire la possibile decisione di interrompere la gravidanza, causata dallo stato di incertezza sulla salute del concepito.

Lo screening genetico prenatale (procedura sistematica effettuata per evidenziare lo stato di alterazione genetica nell'embrione/feto), collocato in un contesto di politica socio-sanitaria non eugenistica, rappresenta un importante servizio sociale perché offre o almeno dovrebbe offrire, indiscriminatamente a tutta la popolazione, la possibilità di un intervento a tutela della maternità a rischio. Gli aspetti etici connessi allo screening genetico vanno considerati tenendo conto, sia dello status deontologico della specialista che effettua la diagnosi, sia dei diritti e dei doveri dei richiedenti.

Ferma restando la scelta di fondo sul piano sociale a tutela della maternità, si pone la necessità di mantenere distinto l'intervento diagnostico da un'eventuale scelta abortiva della donna. Questa distinzione garantisce da un lato la piena espressione del consenso della donna e dall'altro la dignità professionale e la libertà del professionista.

Richiedere un consenso preventivo sull'interruzione volontaria di gravidanza a seguito di un eventuale responso infausto della diagnosi, significa di fatto proporre questa scelta come soluzione elettiva e quindi limitare la libertà della donna (Marmion P., 1988). Vanno parimenti garantite la libertà di coscienza e la libertà di esercizio professionale all'interno dell'équipe diagnostica. La possibilità per il genetista di effettuare la diagnosi, pur essendo contrario all'aborto, viene offerta innanzitutto sul piano della differenza essenziale fra atto diagnostico ed atto abortivo, ma anche ed imprescindibilmente dalla separazione dei due atti sul piano della prassi, che deve essere garantita.

L'interesse sociale di tutela della maternità e di prevenzione e cura delle malattie non può e non deve mai omettere la ricerca del consenso informato. Sul carattere di non obbligatorietà dello screening si esprime a chiare lettere la Raccomandazione del Consiglio d'Europa: «Il consenso informato è obbligatorio anche se i test genetici sono applicati sistematicamente. Il carattere di sistematicità non deve in alcun caso ritenersi connesso a quello di obbligatorietà». La sistematicità sta ad indicare che i test possono essere proposti alla donna in gravidanza nel caso in cui esista una ragione valida sul piano scientifico per effettuarli... L'informazione fornita alla donna nelle sedute di consulenza deve essere adattata al suo livello di istruzione e al suo stato psicologico affinché ella possa ben comprendere l'informazione e prendere una decisione con cognizione di causa» (Consiglio d'Europa, 1991).

2. Guardando ai problemi etici della diagnosi prenatale in riferimento alla diagnostica, emerge innanzitutto la necessità di un adeguato approccio consulenziale pre- e post-diagnosi. Nel momento consulenziale prediagnostico allo specialista si richiede un'adeguata applicazione del principio terapeutico nei seguenti aspetti: accertare la presenza delle indicazioni alla diagnosi e scegliere la metodica più opportuna, oltre che ricercare il consenso informato. Accertare la presenza delle indicazioni alla diagnosi viene ritenuto unanimamente requisito indispensabile sul piano etico-deontologico. Su questo aspetto si esprimono il Rapporto della Commissione Presidenziale Statu-

nitense sugli aspetti etici e legislativi dello screening e della consulenza genetica, e la Raccomandazione del Consiglio d'Europa, che invitano l'operatore a rifiutare la diagnosi genetica prenatale, ad esempio, per l'indagine del sesso, al di fuori del caso di patologie legate al sesso (President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research, 1983; Consiglio d'Europa, 1991). Scegliere la metodica più opportuna significa applicare correttamente il rapporto rischi/benefici: a parità di benefici sul piano diagnostico si utilizza la metodica meno rischiosa per la vita e la salute della madre e del feto. Il rischio di abortività connesso alla tecnica rappresenta un elemento significativo per considerarne l'accettabilità sul piano etico (Canadian Collaborative CVS - Amniocentesis Clinical Trial Group, 1989; Rhoads G.G., 1989).

Nel momento post-diagnostico si configura per lo specialista la necessità di armonizzare il rispetto di diversi principi etici: il dovere di tutelare la vita del nascituro, di rivelare la verità sul suo stato di salute, di impegnare la responsabilità sulla certezza del responso diagnostico, di sollecitare la solidarietà dell'organizzazione sociale attorno alle famiglie per l'auspicabile accoglienza del soggetto portatore di handicap (Sgreccia et al., 1992).

Nel momento in cui i richiedenti la diagnosi (la coppia o la donna) devono comunicare la propria decisione, non vanno taciuti i due principi etici fondamentali del rispetto della vita del nascituro e della libera scelta della donna.

### **3. Criteri guida e raccomandazioni**

Le diagnosi prenatali rappresentano uno strumento ormai convalidato nella pratica ostetrica. La ricerca biomedica in campo genetico, molecolare e citologico ha messo a disposizione nuove procedure che hanno anticipato il periodo utile per l'identificazione di condizioni patologiche congenite ed acquisite nel feto e nell'embrione portandolo al limite della prima divisione dello zigote e della cellula uovo in corso di maturazione. Hanno altresì esteso la possibilità di diagnosi a stati morbosi di confine per quanto riguarda la gravità dei sintomi ed il grado di compromissione delle funzioni organiche ed intellettive. L'aumento di efficienza ed affidabilità dei metodi di analisi ha infine creato la premessa per l'attuazione di programmi di screening, collegati alle diagnosi prenatali, su categorie di individui a rischio. Questi sviluppi hanno portato ad una maggiore complessità di problemi connessi principalmente con la valutazione del rapporto tra rischio e beneficio nell'interesse dei soggetti coinvolti. Per un uso corretto dei metodi di diagnosi prenatale aggiornato ai più recenti progressi delle tecniche di indagine, sia di tipo invasivo che non invasivo, è in primo luogo necessario sensibilizzare il grande pubblico e diffondere adeguate conoscenze sulle finalità ed il significato delle analisi prenatali, sulle possibilità ed i limiti delle diverse

procedure e sulle conseguenze del responso diagnostico. La realtà del diffondersi della conoscenza delle diagnosi prenatali, come del resto di molte altre procedure derivanti dal progresso scientifico-tecnico, fa ribadire la necessità di una cultura del medico che non sia limitata agli aspetti biologici ed epidemiologici, che sia adeguata ad interagire con i bisogni ed i problemi dei singoli individui e della popolazione.

Si considerano rilevanti, ai fini di una migliore applicazione delle linee guida e dei criteri presi in esame nella discussione sulle implicazioni etiche, le seguenti misure o iniziative da intraprendere da parte degli operatori e delle autorità competenti:

1) garantire l'accesso alla diagnosi prenatale in strutture pubbliche o private convenzionate idonee a tutte le donne ed a tutte le coppie che lo richiedano; per le diagnosi di tipo invasivo va preventivamente accertata — con valutazione caso per caso — la specifica indicazione, secondo procedure stabilite dall'autorità sanitaria. L'offerta diagnostica deve essere indipendente dall'intenzione eventualmente manifestata relativamente alla scelta sul proseguimento o no della gravidanza, in conseguenza dell'esito dell'analisi;

2) promuovere l'organizzazione di centri specializzati per la diagnosi prenatale di gruppi di patologie o di singole malattie, quando l'elevato grado di sofisticazione e l'alto contenuto tecnologico dei metodi di analisi lo richiedono; assicurare il coordinamento tra diversi laboratori debitamente abilitati dall'autorità sanitaria ad applicare i vari test, in base alla provata competenza e qualificazione scientifica e tecnica degli operatori e all'esistenza di strutture adeguate;

3) far precedere e far seguire, in caso di responso sfavorevole, alla diagnosi prenatale, una consulenza genetica prestata da una équipe a composizione interdisciplinare comprendente l'analista, l'ostetrico, il genetista medico e lo psicologo, assicurando la guida medica in tutte le fasi; la consulenza deve essere «esauriente» e «non direttiva», e pertanto nell'effettivo rispetto del diritto all'auto-determinazione della coppia nella scelta in merito alla prosecuzione della gravidanza; si ritiene che queste condizioni possano essere realizzate attraverso una adeguata formazione in corsi specializzati nella disciplina specifica diretti al personale medico e di laboratorio coinvolto nelle diverse fasi della consulenza e della diagnosi prenatale. In particolare, per le indagini ecografiche, si deve prevedere l'istituzione di corsi di insegnamento di diverso livello seguiti da periodi di tirocinio obbligatorio specifico, in modo da poter organizzare conseguentemente l'erogazione dei servizi;

4) formulare una lista, aggiornata periodicamente, di condizioni patologiche ereditarie per le quali si ritenga giustificato il ricorso alla diagnosi prenatale, sulla base di valutazioni circa la gravità della malattia e la possibilità di interventi correttivi pre- e post-natali;

5) promuovere studi sulla fattibilità di programmi di screening materni affidando ad apposite commissioni di esperti il compito di stabilire, in

particolare, il valore predittivo dei test biochimici per la presenza di malformazioni associate ad anomalie cromosomiche, e di esaminare la possibilità di estendere ad altre patologie indagini specializzate per malattie autosomiche recessive su popolazioni ristrette ad alto rischio genetico; per le proposte di screening si ritiene opportuna la presentazione del programma al pubblico non specializzato allo scopo di illustrarne le caratteristiche, le finalità e le eventuali problematiche.

Per quanto riguarda l'uso delle tecniche di diagnosi e di terapia prenatale, si considerano utili le seguenti raccomandazioni a carattere generale:

1) L'applicazione di qualsiasi tecnica di diagnosi prenatale, incluse quelle per le quali è ipotizzabile uno screening di massa, per le ripercussioni che esse possono avere sulla sfera psicologica dei genitori e della madre in particolare e per i problemi connessi con scelte difficili che in alcuni casi esse comportano, non può prescindere dal consenso informato della coppia considerata come il soggetto ultimo di ogni decisione. L'informazione dovrebbe comprendere le finalità dell'indagine, le patologie potenzialmente identificabili e le relative problematiche cliniche, le incertezze attualmente esistenti circa i rischi relativi della procedura proposta rispetto ad altre procedure.

2) Tecniche di diagnosi prenatali particolarmente complesse e di cui comunque i rischi siano ancora incerti (biopsie dei villi coriali, funicolocentesi) devono essere applicate in centri di riconosciuta esperienza. La rapida evoluzione e la delicatezza della comunicazione con i pazienti rendono altresì consigliabile la centralizzazione dei casi patologici in apposite strutture di provata efficienza, nelle quali operino équipe di medici con competenze specifiche, in vista soprattutto della possibilità di terapie prenatali e perinatali. Va sollecitata al proposito l'istituzione di corsi di perfezionamento per la formazione degli operatori addetti ad indagini che richiedono standard di prestazioni elevate.

3) Nel campo della terapia prenatale va incoraggiata la ricerca in direzione di due nuovi provvedimenti: il trapianto di cellule staminali e la terapia genica somatica in utero. La necessità di una rigorosa sperimentazione e l'alto livello di specializzazione richiesta rendono auspicabile la costituzione di Centri di riferimento per questo tipo di intervento, formalmente individuati dalle autorità competenti, al fine anche di consentire progetti collaborativi.

4) La scelta della tecnica di prelievo nelle diagnosi prenatali di tipo invasivo non può prescindere da una attenta valutazione della proporzionalità tra il rischio di abortività o di danno all'embrione e al feto e il rischio genetico che costituisce l'indicazione per le diagnosi.

Allo stato attuale della sperimentazione non è possibile procedere a tale valutazione per la diagnosi preimpianto e prezigotica che non si ritiene al momento trasferibile alla pratica clinica, per l'esiguità e la frammentarietà dei dati disponibili.



	N. lab.	N. esami 1989
Nord	45	30129
Centro	23	19347
Sud e Isole	19	8522
<b>Totale</b>	<b>87</b>	<b>57998</b>

LEGENDA

- Laboratori pubblici
- Laboratori privati
- ▲ Laboratori ad utenza mista

Tab. 1. *Distribuzione dei Laboratori di Citogenetica sul territorio nazionale (da una indagine nazionale a cura del Consiglio Direttivo dell'Associazione Italiana di Citogenetica Medica (AICM) - Federazione Italiana per lo studio delle malattie ereditarie (FISME).*

## MONITORAGGIO GENETICO ED INTERVENTI CORRETTIVI PRE E POST-ZIGOTICI

DIAGNOSI (non distruttive)		TRATTAMENTO		
Analisi molecolare (PCR) e citogenetica interfaseica: prezigotica	→	GAMETE	→	Preselezione del sesso e di cariotipi bilanciati, trasformazione mediata da DNA, Fecondazione in vitro (FIV), congelamento
		↓		
		ZIGOTE	→	Enucleazione e trapianto nucleare, trasformazione per microiniezione o mediante microproiettili di tungsteno, congelamento
		↓		
Analisi citogenetica interfaseica e metafaseica; analisi molecolare (PCR): diagnosi preimpiantooria	→	EMBRIONE A 2-8 CELLULE	→	Preselezione del sesso e di cariotipi bilanciati, trasformazione mediata da DNA, Fecondazione in vitro (FIV), congelamento
		↓		
Analisi genetica interfaseica e metafaseica: analisi molecolare (PCR); diagnosi preimpiantooria	→	BLASTOCISTI	→	Riduzione o selezione embrionale
		↓		
Analisi molecolare, biochimica e citogenetica su villi coriali: diagnosi prenatale (CVS)	→	FETO 9-12 SETT.	→	Terapia genica somatica (?)
		↓		
Analisi molecolare biochimica e citogenetica su sangue fetale: diagnosi prenatale (FC)	→	FETO 12-15 SETT.	→	Terapia genica somatica, terapia fetale medica o chirurgica
		↓		
Analisi molecolare biochimica e citogenetica su cellule del liquido amniotico in coltura <i>in vitro</i> ; analisi del DNA su sangue periferico materno: diagnosi prenatale (AC)	→	FETO 15-19 SETT.	→	Terapia genica somatica, terapia fetale medica o chirurgica
		↓		
Screening genetici neonatali per patologie ereditarie o congenite a base genica o cromosomica: diagnosi postnatali precoci	→	NEONATO	→	Terapia genica somatica, terapia medica o chirurgica
		↓		
Riconoscimento dell'identità genetica mediante profili del DNA; determinazione del genotipo normale o patologico con marcatori biochimici e immunologici	→	ADULTO	→	Terapia genica somatica, terapia medica o chirurgica

Tab. 2. Possibilità di analisi genetiche (a sinistra delle frecce centrali) e di intervento terapeutico (a destra), nelle diverse fasi del ciclo vitale, dal gamete all'adulto.



## BIBLIOGRAFIA GENERALE

- BEAUCHAMP T.L., *Ethical theory and bioethics in "Contemporary issues in bioethics"*, Beauchamp T.L. and Walters L. eds, II ed. Woodsworth, Belmont CA, pp 1-42, 1982.
- CAFFARRA C., *Aspetti etici della diagnosi prenatale*. Medicina e Morale 4, 449-457, 1984.
- CERUTI M., *Evoluzione e cognizione dell'epistemologia genetica*. Rivista di Psicologia 1, 1989.
- COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE POUR LE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE. *Avis sur les problèmes posés par la diagnostic prénatal et périnatal*. Maggio 1985.
- CONGREGAZIONE PER LA DOTTRINA DELLA FEDE. *Il rispetto della vita umana nascente e la dignità della procreazione umana*. 22 febbraio 1987.
- CONSIGLIO D'EUROPA. *Le dépistage génétique anténatal, le diagnostic génétique anténatal et le conseil génétique y relatif*. Intern. Jal. Bioethic 1, 13-22, 1991.
- CREASY R.K., RESNIK K., *Maternal-fetal medicine. Principles and practice*. W.B. Saunders, Filadelfia, 1984.
- DAFFOS F., FORESTIER F., *Médecine et biologie du foetus humain*. Maloine, Paris, 1987.
- DICKENS B.M. *Prenatal diagnosis and female abortion: a case study in medical law and ethics*. Journal of Medical Ethics 12, 143-144, 1986.
- FLETCHER J.C., JONSEN A.R., *Ethical considerations in fetal treatment*. In: Harrison M.R., Golbus M.S., Filly R.A., *The unborn patient. Prenatal diagnosis and treatment*. 2nd edition. WB Saunders, Filadelfia, pp. 14-18, 1991.
- HARRISON M.R., GOLBUS M.S., FILLY R.A., *The unborn patient. Prenatal diagnosis and treatment*. 2nd Edition. WB Saunders, Filadelfia, 1991.
- HAUSMANN M., *The fetus as a patient: the fetus as a person? Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1, 305, 1991.
- KLAUS M.H., KENNEL J.H. *Parent-infant bonding*. Ed. Mosby Company, 1982.
- Legge 22/3/1978 n. 194, «Norme per la tutela sociale della maternità e sulla interruzione volontaria della gravidanza», artt. 1 e 5.
- MILUNSKY A., *Genetic disorders and the fetus*. 2nd edition. Plenum Press, New York, 1986.

- NESPOR S., SANTOSUOSSO A., SATOLLI R., *Vita, morte, miracoli, medicina, genetica, diritto: conflitti e prospettive*. Milano, Feltrinelli, 1992.
- NORDIO S., *Sistema sanità, bioetica, formazione*. Oikos 5, 1992.
- NORDIO S., PIAZZA G., STEFANINI P., *La figura del padre*. Ed. Franco Angeli, 1983.
- PARLAMENTO EUROPEO. *Risoluzione sui problemi etici e giuridici della manipolazione genetica* (Doc A 2-237/88), approvata il 16 marzo 1989.
- PERICO G., *La diagnosi prenatale. Aspetti tecnici, etici e pastorali*. Aggiornamenti Sociali **II**, 667-682, 1987.
- POWLEDGE T.M., FLETCHER J., *Guidelines for the ethical, social and legal issues in prenatal diagnosis*. In: Shannon T.A., *Bioethics*, Paulist Press, Ramsey (NJ), pp. 403-413, 1981.
- PRESIDENT'S COMMISSION FOR THE STUDY OF ETHICAL PROBLEMS IN MEDICINE AND BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH. *Screening and counseling for genetic conditions*. Washington DC, 1983.
- Risoluzione della commissione SIEOG. *Ultrasonica* 5, 64, 1990.
- RIZZO N., AMUSO G., BERTULETTI P. et al., *La diagnosi ecografica e la storia naturale delle malformazioni*. In: Bovicelli L., Giambanco V.: *L'ecografia ostetrico-ginecologica alle soglie del 2000*. CIC, Roma, pp 497-500, 1990.
- ROMERO R., PILU G., JEANTY P. et al., *Prenatal diagnosis of congenital anomalies*. Appleton & Lange, Norwalk, 1988.
- Royal College of Physicians Report. *Prenatal diagnosis and genetic screening*. London, Royal College of Physicians, 1989.
- SGRECCIA E., *La diagnosi prenatale*. In: *Medicina e Morale* 1, 52-61, 1982.
- SGRECCIA E., MELE V. Bioetica e diagnosi prenatale. In: Sgreccia E. and Mele V.: *AaVv. Ingegneria genetica e biotecnologie nel futuro dell'uomo*. Milano, Vita e Pensiero, pp. 210-240, 1992.
- SERRA A., *Problemi etici della diagnosi prenatale*. *Medicina e Morale* **I**, 52-61, 1982.
- SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA. Commissione «Bioetica e Neurologia». *La diagnosi presintomatica e prenatale della corea di Huntington: problemi etici*. *Kos* **66**, 31-37, 1991.
- W.H.O. Working Group: *Report on the community control of hereditary anemias*. Memorandum from WHO meeting. *Bulletin of the WHO* **61**, 63-80, 1983.
- TETTAMANZI D., *La diagnosi prenatale*. In: *Bioetica. Nuove sfide per l'uomo*, Piemme, Casale Monferrato, pp. 102-122, 1987.

## ARTICOLI ORIGINALI

- ABRAMSKY L., RODECK C.H., *Women choices for fetal chromosome analysis*. Prenatal Diagnosis **4**, 23, 1991.
- ADINOLFI M., CAMPORESE C., CARR T., *Gene amplification to detect fetal nucleated cells in pregnant women*. Lancet **11**, 328, 1989.
- ADINOLFI M., *Fetal nucleated cells in the maternal circulation*. In: *Prenatal Diagnosis Screening*, Brock D.J., Rodeck C.H., Ferguson-Smith M.A. (eds.), Edinburgh: Churchill Livingstone, In Press, 1991.
- ASLANDIS C., JANSEN G., AMEMYA C. et al., *Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect*. Nature **335**, 548-551, 1992.
- AUERBACH A.D., SAGI M., ADLER B., *Fanconi anemia: prenatal diagnosis in 30 fetuses at risk*. Pediatrics **76**, 794-800, 1985.
- BACCHUS C., BUSELMAIER W., *Blastomere karyotyping and transfer of chromosomally selected embryos implications for the production of specific animal models and human prenatal diagnosis*. Hum. Genet. **80**, 333-336, 1988.
- BARTELS I., LINDEMANN A., *Maternal levels of pregnancy-specific B1-glycoprotein (SP-1) are elevated in pregnancies affected by Down's syndrome*. Hum. Genet. **8**, 46-48, 1988.
- BEESON D., GALBUS M.S., *Anxiety engendered by amniocentesis*. Birth Defects **15**, 191, 1979.
- BENACERAFF B.R., GELMAN R., FRAGIOLETTO F.D., *Sonographic identification of second trimester fetuses with Down's syndrome*. New Engl. J. Med. **317**, 1371-1376, 1987.
- BENACERAFF B.R., *Prenatal sonography of autosomal trisomies*. Ultrasound Obstet. Gynecol. **1**, 66, 1991.
- BEVIS D.C.A., *The antenatal prediction of hemolytic disease of the newborn*. Lancet **1**, 395, 1952.
- BIANCHI D.W., FLINT A.F., PIZZIMENTI M.F., KNOLL J.H.M., LATT S.A., *Isolation of fetal DNA from nucleated erythrocytes in maternal blood*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **87**, 3279-3283, 1990.
- BIANCO I., *La prevenzione dell'anemia mediterranea, ieri e oggi*. Atti Accad. Lanciaiana Roma **35**, 209, 1988-89.

- BIANCO I., GRAZIANI B. et al., *Update results of the thalassaemia prevention programme carried out in Latium*. J. Med. Genet. **26**, 667, 1989.
- BIANCO I., GRAZIANI B. et al., *Govenative program for the control of mediterranean anaemia in Latium (Italy)*. Congr. Intern. Mal. Génét. Hémogl., Nice 1991, Abstracts, pag. 298.
- BLACK R.B., *Prenatal diagnosis and fetal loss: psychosocial consequences and professional responsibilities* Am. J. Med. Genet. **35**, 586-587, 1990.
- BOGART M.H., PARDAN M.R., JONES D.W., *Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities*. Prenat. Diagn. **7**, 623-630, 1987.
- BOHEMM D.C., *Kazazian H.H Prenatal diagnosis by DNA analysis*. In: *The unborn patient*. Harrison M.R., Golbus M.S., Filly R.A. (eds), Prenatal diagnosis and treatment. W.B. Saunders, Filadelfia, pp. 82-91, 1991.
- BOUÉ A., MULLER F., *The identification of pregnancies at risk for Down syndrome with HCG screening*. Atti V Congresso Nazionale FISME, Monduzzi Editore, Bologna, pp. 251-253, 1991.
- BOVICELLI L., ORSINI L.F., GRANNUM P.A.T. et al., *A new funipuncture technique: two needles, ultrasound and needle biopsy-guided procedure*. Obstet. Gynecol. **76**, 428, 1989.
- BRAMBATI B., TULUI L., *Comunicazione alla VI International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases "From Gametes to Embryos"*. Prenatal Diagnosis, vol. 12 Supplement, May 1992.
- BUSTER J.E., BUSILLO M., RODI I.A., COHEN S.W., HAMILTON M., SIMON J.A., THORNEY-CROFT I.N., MARSHALL S.R. *Biologic and morphologic development of donated human ova recovered by non-surgical uterine lavage*. Am. J. Obstet. Gynecol. **135**, 211-217, 1985.
- CACCIA N., JOHNSON J.M., ROBINSON G.E., BARNA T., *Impact of prenatal testing on maternal-fetal bonding: chronic villus sampling versus amniocentesis*. Am. J. Obstet. Gynecol. **4**, 1122, 1991.
- CAMPBELL S., *Ultrasonographic measurement of biparietal diameter*. J. Obtet. Gynecol. Brit. Commonw. **77**, 1057, 1968.
- CAMPBELL S., JOHNSTONE F.D., HOLT E. et al., *Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management*. Lancet **2**, 1226, 1972.
- Canadian collaborative CVS-amniocentesis trial group. *Multicentric trial comparing chorionic villus sampling and amniocentesis for prenatal diagnosis*. Lancet **1**, 1, 1989.
- CAO A., *Results of programmes for antenatal detection of thalassaemia in reducing the incidence of the disorder*. Blood Reviews **1**, 169-176, 1987.
- CAO A., ROSATELLI C., GALANELLO R., MONNI G., OLLA G., COSSU P., RISTALDI M. S., *The prevention of thalassaemia in Sardinia*. Clin. Gen. **36**, 277-285, 1989.

- CAO A., ROSATELLI M. C., LEONI G. B., TUVERI T., SCALAS M. T., MONNI G., OLLA G., GALANELLO R., *Antenatal diagnosis of beta-thalassemia in Sardinia*. Ann. N. Y. Acad. Sci. **612**, 215-225, 1990.
- CHAPMAN M. A., *Predictive testing for adult-onset genetic disease. Ethical and Legal implication of the use of linkage analysis for Huntington disease*. Am. J. Hum. Genet. **47**, 1-3, 1990.
- CHERVENAK F.A., COLLOUGH L.B., *Perinatal ethics. A practical method of analysis of obligations to mother and fetus*. Obstet. Gynecol. **66**, 442, 1985.
- CHERVENAK F.A., CULLOUGH L.B., *Ethics in obstetric ultrasound*. J. Ultrasound Med. **8**, 493, 1989.
- CHERVENAK F.A., CULLOUGH L.B., CHERVENAK J.L., *Prenatal informed consent for sonogram: an indication for obstetric ultrasonography*. Amer. J. Obstet. Gynecol. **161**, 857, 1989.
- COCCHIARA R., DI TRAPANI G., AZZOLINA A., ALBEGGIANI G., CIRIMINNA R., CEFALU E., CITTADINI E., GERACI D., *Isolation of a histamine releasing factor from human embryo culture medium after in vitro fertilization*. Hum. Reprod. **2**, 341-344, 1987.
- COHEN-OVERBECK T.E., NOP W.C.J., DEN ODEN M., PIJPER L., JAHODA M.G.J., WLADIMIROFF J.W., *Spontaneous abortion rate and advanced maternal age: consequences for prenatal diagnosis*. Lancet **336**, 27-29, 1990.
- COOPER D.N., SCHMIDT J., *Diagnosis of genetic disease using recombinant DNA*. Num. Genet. **83**, 307, 1989.
- MC CORMACK, RYLANCE M.E., MACKENZIE W.E., NEWTON J., *Patients attitudes following chronic villus sampling*. Prenatal Diagnosis **10**, 253, 1990.
- COTTON R.G.N., RODRIGUES N., CAMPBELL R.D., *Reactivity of cytosine and thymine in single-base-pair mismatches with hydroxylamine and osmium tetroxide and its application to the study of mutations*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **85**, 4397-4401, 1988.
- COVONE A.E. a, MUTTON D., JOHNSON P.M., ADINOLFI M., *Trophoblast cells in peripheral blood from pregnant woman*. Lancet **11**, 841-843, 1984.
- COVONE A.E. b, MUTTON D., VAN DAM M., JOHNSON P.M., ADINOLFI M., *Fetal lymphocytes and trophoblast cells in the maternal circulation*. Proceed. Intern. Symp. on Early Prenatal Diagnosis: Present and Future, Naples 12-13 October, 1984.
- COVONE A., KOZMA R., JOHNSON P.M., LATT S.A., ADINOLFI M., *Analysis of peripheral maternal blood samples for the presence of placenta-derived cells using Y-specific probes and McAB H315*. Prenatal Diagnosis **8**, 691, 1988.
- CREMER T., LICHTER P., BORDEN J., WARD D.C., MANUELIDIS L., *Detection of chromosome aberrations in metaphase and interphase tumor cells by in situ hybridization using chromosome-specific library probes*. Num. Genet. **80**, 235-246, 1988.

- CROMBLEHOLM T.M., HARRISON M.R., LANGER J.C. et al., *Early experience with open fetal surgery for congenital hydronephrosis*. J. Pediat. Surg. **23**, 1114, 1988.
- CUCKLE H.S., WALD N.J., LINDENBAUM R.H., *Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome*. Lancet **1**, 926-929, 1984.
- DAFFOS F., CAPELLA-PAVLOSKY M., FORESTIER F., *Fetal blood sampling during pregnancy with the use of a needle guided with ultrasound. A study of 606 consecutive cases*. Amer. J. Obstet. Gynecol. **153**, 655, 1985.
- DILELLA A., HUANG W-M., WOO S.L.C., *Screening for phenylketonuria mutations by DNA amplification with the polymerase chain reaction*. Lancet **11**, 497-499, 1988.
- DIXON B., RICHARDS T.L., REINSH S., EDRICH V.B., MATSON M.R., JONES O.W., *Mid-trimester amniocentesis: subjective maternal response*. J. Reprod. Med. **26**, 10, 1981.
- DOKRAS A., SARGENT I.L., BARLOW D.H., *Blastocyst biopsy following IVF. Prenatal Diagnosis*, vol. 12 supplement, May 1992. Abstracts from VI International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases "From Gametes to Embryo".
- EDWARDS R.G., HOLLANDS P. *New advances in human embryology: implications of the preimplantation diagnosis of genetic diseases*. Hum. Reprod. **3**, 549-556, 1988.
- EISTH F.J., CHEN D., TSENG L.H., LEE C.N., KO T.M., CHUANG S.M., CHEN H.Y., *Limb reduction defects and chorion villus sampling*. Lancet **337**, 1091-1092, 1991.
- EMBURY S.H., SCHARF S.J., SAIKI R.K., *Rapid prenatal diagnosis of sickle cell anaemia by a new method of DNA analysis*. N. Engl. J. Med. **316**, 646-651, 1987.
- EVERY-KIEBOOMS G., SWERTS A., van de BERGHE H. *Psychological aspects of amniocentesis: anxiety feelings in three different risk groups*. Clinical Genetics **33**, **196**, 1988.
- FISHEL S.B., EDWARDS R.G., EVANS C.J., *Human chorionic gonadotrophin secreted in preimplantation embryos cultured in vitro*. Science **233**, 816-818, 1984.
- FRIES M., KULLER J., JURECKI E., PACKMAN S. *Prenatal counseling for ornithine transcarbamylase deficiency heterozygosity*. Proceedings of the 8th International Congress of Human Genetics. (p. 227) Supplement, Vol. 49, No. 4, October 1991. The American Journal of Human Genetics.
- GARDNER D., LEESE H.J. *Non-invasive measurement of nutrient uptake by single culture preimplantation mouse embryos*. Hum. Reprod. **1**, 25-27, 1986.
- GOODFELLOW C.F., TAYLOR P.V., *Extraction and identification of trophoblast cells circulating in peripheral blood during pregnancy*. Br. J. Obstet. Gynecol. **89**, 65-68, 1982.

- McGOVERN M.H., GOLDBERG J.D., DESNICK R.J., *Acceptability of chorionic villi sampling for prenatal diagnosis*. Am. J. Obstet. Gynecol. **155**, 25, 1986.
- HANDYSIDE A.H. et al., *Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification*. The Lancet, feb. 18, 1989.
- HANDYSIDE A.H., PATTINSON J.K., PENKETH R.J.A., DELHANTY J.D.A., WINSTON R.M.L., TUDDENHAM E.G.D., *Biopsy of human pre-implantation embryos and sexing by DNA amplification*. Lancet **I**, 347-349, 1989.
- HARDY K., HOOPER M.A.K., HANDYSIDE A.H., RUTHERFORD A.J., WINSTON R.M.L., LEESE H.J. *Non-invasive measurements of glucose and pyruvate uptake by individual human oocytes and preimplantation embryos*. Hum. Reprod. **4**, 188-191, 1989.
- HARRISON M.R., LANGER J.C., ADZICK N.S. et al., *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. V. Initial clinical experience*. J. Pediat. Surg. **25**, 47, 1990.
- HERZENBERG L.A., BIANCHI D.W., SCHRODER J., CANN H.M. and IVERSON G.M., *Fetal cells in the blood of pregnant women: detection and enrichment by fluorescence-activated cell sorting*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **76**, 1453, 1979.
- HOBBINS J.C., MAHONEY M., GOLDSTEIN L.A., *A new method of intrauterine visualization by the combined use of fetoscopy and ultrasound*. Am. J. Obstet. Gynecol. **118**, 1069, 1974.
- HODGKINSON K.A., KERZIN-STORRAR L., WATTERS E.A. and HARRIS R., *Adult polycystic kidney disease: knowledge experience and attitudes to prenatal diagnosis*. J. Med. Genet. **27**, 552-558, 1990.
- HOLZGREVE W., MINY P. et al., *'Late CVS' international registry. Compilation of data from 24 centres*. Prenat. Diagn. **10**, 159, 1990.
- JALENQUES I., COUDERT A.J., POROT M. *Aspects psychologiques de l'échographie obstetricale*. Annales Médico Psychologiques **149** (3), 227-229, 1991.
- JULIEN C., BAZIN A., GUYOT B., FORESTER F., DATTUS F., *Rapid prenatal diagnosis of Down's syndrome with in situ hybridization of fluorescent DNA probes*. Lancet **II**, 863-864, 1986.
- KABACK M. et al., *Tay Sachs disease: a model for the control of recessive genetic disorders*. In: Motulsky A.G. & Lenz W. (Eds) Birth Defects, Excerpta Medica, Int. Congr. Series, Amsterdam, 1974.
- KAZY Z., ROZOVSKY I., BACHAEV V., *Chrorion biopsy in early pregnancy: a method for early prenatal diagnosis for inherited disorders*. Prenat. Diagn. **2**, 39, 1982.
- KOGAN S.C., DOHERTY M., GITSCHER J., *An improved method for prenatal diagnosis of genetic disease by analysis of amplified DNA sequences*. N. Engl. J. Med. **317**, 1987.
- KOZMA R., SPRING J., JOHSON P.M., ADINOLFI M. *Syncytiotrophoblast cells in maternal peripheral and uterine veins using a McA and flow cytometry*. Hum. Reprod. **1**, 335-336, 1986.

- KOZMA R., ADINOLFI M., *In situ hybridization and the detection of biotinylated DNA probes*. Mol. Biol. Med. **4**, 357-364, 1987.
- LEUZZI L., *Indicazioni etiche per la diagnosi prenatale*. Medicina e Morale **4**, 458-463, 1984.
- LEVI S., HYAZI Y., SCHAAPS J.P. et al., *Sensitivity and specificity of routine antenatal screening congenital anomalies by ultrasound: the Belgian Multicentric Study*. Ultrasound Obstet. Gynecol. **1**, 102, 1991.
- LI H., GYLLENSTEN U.B., CUI X. et al., *Amplification and analysis of DNA sequences in single human sperm and diploid cells*. Nature **335**, 414-417, 1988.
- LICHTER P., CREMER T., BORDEN J., MANUELIDIS L., WARD D.C., *Delineation of individual human chromosomes in metaphase and interphase cells by in situ suppression hybridization using recombinant DNA libraries*. Hum. Genet. **80**, 224-234, 1988.
- LILEY A.W., *Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization*. Am. J. Obstet. Gynecol. **82**, 1359, 1961.
- LINCH D.C., KNOTT L.J., RODECK C.H. et al., *Studies of circulating hematopoietic progenitor cells in human fetal blood*. Blood **59**, 976, 1982.
- LO Y.M.D., PATEL P., WAINSCOAT J.S., SAMPIETRO M., GILLMER M.D.G., FLEMING K.A., *Prenatal sex determination by DNA amplification from maternal peripheral blood*. Lancet **2**, 1363-1365, 1989.
- LO Y.M.D., PATEL P., SAMPIETRO M.S., GILLMER M.D.G., FLEMING K.A., WAINSCOAT J.S., *Detection of single-copy fetal DNA sequence from maternal blood*. Lancet **1**, 1463-1464, 1990.
- MARMION P., *The California alpha fetoprotein screening program: an advocacy program for handicapped children*. Linacre Quarterly **1**, 77-87, 1988.
- MARTEAN T.M., JONSTON M., SHAW R.W., *The impact of prenatal screening and diagnostic testing upon the cognitions, emotions and behavior of pregnant women*. J. Psych. Res. **33**, 7, 1989.
- MARTEAN T.M., JONSTON M., SHAW R.W., SLACK J., *Factors influencing the uptake of screening for open neural-tube defects and amniocentesis to test for Down's syndrome*. Br. J. Obstet. **96**, 739, 1989.
- MARTEAN T.M., KIDD J., COOK R., MICHIE S., JONSTON M., SLACK J., SHAW R.W., *Perceived risk not actual risk predicts of amniocentesis*. Br. J. Obstet. Gynecol. **98**, 282, 1991.
- MIKKELSEN M., *Chromosome analysis on chorionic villi*. Baillier's Clin. Obstet. Gynecol. **1**, 533, 1987.
- MONK M., HANDYSIDE A., HARDY K., WHITTINGHAM D., *Preimplantation diagnosis of deficiency of hypoxanthine phosphoribosyl transferase in a mouse model for Lesch-Nyhan syndrome*. Lancet **2**, 423-425, 1987.



- MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling: Medical Research Council european trial of chorion villus sampling. *Lancet* **337**, 1491, 1991.
- MUELLER U.W., HAWES C.S., WRIGHT A.E., PETROPOLUS A., DEBONI E., FIRGAIRA F.A., MORLEY A.A., TURNER D.R., JONES W.R., *Isolation of fetal trophoblast cells from peripheral blood of pregnant women.* *Lancet* **2**, 197-200, 1990.
- NICHOLLS J., GARDNER R.L., *Effect of damage to the zona pellucida on development of preimplantation embryos in the mouse.* *Hum. Reprod.* **4**, 180-187, 1989.
- NYBERG D.A., MAHONY B., PRETORIUS D.H., *Diagnostic ultrasound of fetal malformations.* Year Book Medical Publisher, Chicago, 1990.
- PARDI G., BUSCAGLIA M., FERRAZZI E. et al., *Cord sampling for the evaluation of oxygenation and acid-base balance in growth retarded human fetus.* *Amer. J. Obstet. Gynecol.* **157**, 221, 1987.
- PENKETH R., MCLAREN A., *Prospects for prenatal diagnosis during preimplantation human development.* *Bailliere's Clin. Obstet. Gynecol.* **1**, 747-764, 1987.
- PHILIPS S., ZINN A.B., *Psychological response to amniocentesis: mood state and adaptation to pregnancy.* *Am. J. Med. Genetics* **25**, 131, 1986.
- PINKEL D., STRAUME T., GRAY J.W. *Cytogenetic analysis using quantitative, high sensitivity, fluorescence hybridisation.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**, 2934-2938, 1986.
- PLACHOT M., GROUCHY J. DE JUNCA A.M., MANDELBAUM J., SALAT-BAVOUX J., COHEN J., *Chromosome analysis of human oocytes and embryos: does delayed fertilization increase chromosome imbalance?* *Hum. Reprod.* **3**, 125-127, 1988.
- RAMSAY C.A., COLTART T.M., BLUNT S., PAWSEY S.A., GIANNELLI F., *Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum. Report of the first successful case.* *Lancet* **2**, 1109-1112, 1974.
- RHOADS G.G., JACKSON L.G., SCHLESSELMAN S.E. et al., *The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities.* *N. Engl. J. Med.* **320**, 610, 1989.
- RHOADS G.G., *The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities.* *New Engl. J. Med.* **20**, 609-617, 1989.
- SAIKI R.K., SCHARF S., FALOONA F., MULLIS K.B., HORN G.T., ERLICH H.A., ARNHEIM N., *Enzymatic amplification of alpha-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle anaemia.* *Science* **230**, 1350-1354, 1985.
- SAIKI R.K., BUGWAN T.L., HORN G.T., MULLIS K.B., ERLICH H.A., *Analysis of enzymatically amplified B-globin and HLA-DQa DNA with allele specific oligonucleotide probes.* *Nature* **224**, 165-166, 1986.
- SALARDI S., ORSINI L.F., CACCIARI E. et al., *Growth hormone, insulin-like growth factor I, insulin and C-peptide during human fetal life: in utero study.* *Clin. Endocrinol.* **34**, 187, 1991.

- SILVESTRONI E. e BIANCO I., *Screening for Microcytemia in Italy: analysis of data collected in the past 30 years*. Am. J. Hum. Genet. **27**, 198, 1975.
- SILVESTRONI E., BIANCO I. et al., *First premarital screening of thalassaemia carriers in intermediate schools in Latium*. J. Med. Genet. **15**, 202, 1978.
- SILVESTRONI E., BIANCO I. et al., *Screening of thalassaemia in intermediate schools in Latium: results of four years' work*. J. Med. Genet. **17**, 161, 1980.
- SILVESTRONI E., BIANCO I. et al., *Screening delle microcitemie nella popolazione scolastica del Lazio*. Atti VI Congr. Intern. su «La Prevenzione delle Malattie Microcitemiche». Ed. Min. Med., Roma 1980, pag. 171.
- SKARE J., MADAN S., GLASER J., PURTILO D., HITOWSKY H., PULIJAAL V., MILUNSKY A., *First prenatal diagnosis of X-linked lymphoproliferative disease (XLP)*. Proceedings of the 8th International Congress of Human Genetics (p. 232), Supplement, Vol. 49, No. 4, October 1991. The American Journal of Human Genetics.
- SMIDT-JENSEN S., HAHNEMANN N., *Transabdominal fine needle biopsy from chorionic villi in the first trimester*. Prenat. Diagn. **4**, 163, 1984.
- SMIDT-JENSEN S., PERMIN M., PHILIP J., *Sampling success and risk by transabdominal chorionic villus sampling, transcervical chorionic villus sampling and amniocentesis: a randomized study*. Ultrasound Obstet. Gynecol. **1**, 86, 1991.
- SPENCER J.W., COX D.N., *Emotional responses of pregnant women to chronic villi sampling or amniocentesis*. Am. J. Obstet. Gynecol. **157**, 1155, 1987.
- STAMATOYANNOPOULOS G., *Problems of screening and counselling in the hemoglobinopathies*. Birth Defects, Excerpta Medica, Int. Congr. Series, Amsterdam, pp. 268-276, 1974.
- STEEL M.W., BREG W.R., *Chromosome analysis of human amniotic fluid cells*. Lancet **1**, 383, 1966.
- TABOR A., MADSEN M., OBEL E.B. et al., *Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low risk women*. Lancet **1**, 1287, 1986.
- TARIVERDIAN G., HAGER H.D., KLAPP J., LÖHR G.W., *Prenatal diagnosis of triose phosphate isomerase in trophoblast cells*. Proceedings of the 8th International Congress of Human Genetics (p. 233), Supplement, Vol. 49, No. 4, October 1991. The American Journal of Human Genetics.
- THEILMAN J., HEDRICK A., DICKENS B., LYNCH A., HAYDEN M., *Ethical and Legal dilemmas arising during predictive testing for Adult-onset disease: the experience of Huntington disease*. Am. J. Hum. Genet. **47**, 4-12, 1991.
- TIMOR-TRITSCH I., ROTTEM S., *Transvaginal sonography*. Elsevier, New York, 1987.
- TRASK B., ENGH G. van den, PINKEL D., MULLIKIN J., WALDMAN F., DEKKEN H. van, GRAY J., *Fluorescence in situ hybridisation to interphase cell nuclei in suspension allows flow cytometric analysis of chromosome content and microscopic analysis of nuclear organisation*. Hum. Genet. **78**, 251-254, 1988.

- TRUDINGER B.J., COOK C.M., GILES W.B. et al., *Umbilical artery flow velocity waveforms in high-risk pregnancies. Randomised controlled trial.* Lancet **1**, 188, 1987.
- UK Collaborative Study on alpha-fetoprotein in relation to neural tube defects: *Amniotic fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy.* Lancet **I**, 1323-1332, 1977.
- WALD N.J., CUCKLE H.S., DENSEM J.W. et al., *Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy.* Br. Med. J. **297**, 883, 1988.
- WERTZ D.C., FLETCHER J.C., *Fatal knowledge? Prenatal diagnosis and sex selection.* Hastings Center Report **19**, 21-27, 1989.
- YEOH S.C., SARGENT I.L., REDMAN C.W.G., WORDSWORTH B.P.G. *Detection of fetal cells in maternal blood.* Prenat. Diagn. **11**, 117-123, 1991.

## GLOSSARIO

*Aberrazione cromosomica*: modificazione nella struttura dei cromosomi, sinonimo di mutazione cromosomica o di riarrangiamento cromosomico.

*Aberrazione cromosomica bilanciata*: tipo di aberrazione cromosomica che non comporta perdita o aggiunta di materiale genetico.

*Allele*: una delle forme alternative di un gene, che occupa una posizione ben individuata, denominata «locus» (vedi), su uno dei due cromosomi omologhi.

*Amniocentesi*: definizione nel testo.

*Analisi biochimica*: analisi eseguita con tecniche convenzionali della chimica biologica come saggi di attività enzimatiche e dosaggi di specifiche proteine.

*Analisi citogenetica*: analisi genetica effettuata mediante l'esame dei cromosomi. Il termine è anche comunemente usato per indicare il conteggio e lo studio morfologico dei cromosomi.

*Analisi molecolare*: analisi eseguita con tecniche proprie della biologia molecolare come ad esempio ibridazione molecolare e amplificazione genica mediante PCR.

*Anomalia cromosomica*: modificazione nel numero e/o nella struttura dei cromosomi.

*Autosoma*: uno dei componenti il corredo cromosomico ad esclusione della coppia dei cromosomi del sesso, detti eterosomi; autosomici vengono definiti un carattere o una modalità di trasmissione ereditaria determinata da geni situati su autosomi.

*Blastocisti*: formazione embrionale precoce successiva allo stadio di morula (vedi); le cellule costituenti sono organizzate in una sfera cava con una massa interna da cui evolve l'embrione ed una parete extra-embryonale, il trofoectoderma.

*Blastomero*: una delle cellule che derivano dalla divisione dello zigote (vedi), fino allo stadio di blastocisti.

*Cariotipo*: costituzione cromosomica caratteristica di una cellula o di un individuo; il numero e la struttura dei cromosomi vengono definiti secondo una classificazione standard.

*Citofluorimetria*: determinazione dell'intensità di fluorescenza in cellule o loro componenti trattate con sostanze chimiche traccianti (fluorocromi); questo tipo di analisi consente di identificare diversi tipi di cellule o di frazioni subcellulari con possibilità anche di separarle fisicamente.

*Congenito*: presente fin dalla nascita.

*Cordocentesi*: definizione nel testo.

*DNA*: molecola filamentosa di acido desossiribonucleico, costituente chimico del materiale genetico.

*Cromosoma*: filamento di DNA (vedi) condensato a formare una struttura allungata morfologicamente definita, visibile al microscopio ottico durante la divisione cellulare; i diversi cromosomi sono presenti in coppie di elementi omologhi uno di origine paterna e l'altro di origine materna, con lo stesso contenuto di geni, rappresentanti da alleli (vedi) uguali o diversi.

*Dominante*: contrapposto a recessivo (vedi).

*Endoscopia*: strumento per l'ispezione di una cavità interna del corpo o di un organo cavo.

*Embrione*: il prodotto di concepimento nel periodo compreso tra la fecondazione e la fine dell'8<sup>a</sup> settimana di età concezionale.

*Eterozigote*: individuo portatore di alleli (vedi) diversi, ad uno specifico locus, sui due cromosomi omologhi.

*Fenotipo*: carattere o insieme di caratteri manifestati da un individuo.

*Feto*: il prodotto del concepimento dalla fine dell'8<sup>a</sup> settimana di età concezionale alla nascita.

*Funicolocentesi*: definizione nel testo.

*Gamete*: cellula specializzata per la riproduzione sessuale, maschile (spermatozoo) e femminile (cellula uovo); nel gamete il corredo cromosomico è ridotto a metà durante il processo di maturazione.

*Gene*: unità di funzione ereditaria fisicamente rappresentata da un tratto di DNA (vedi) che contiene, sotto forma di sequenza di nucleotidi, l'informazione per uno specifico carattere.

*Genotipo*: costituzione genetica di un individuo generalmente riferita ad uno specifico locus (vedi).

*Interfase*: fase di riposo del ciclo cellulare in cui i cromosomi non sono visibili come entità morfologiche distinte.

*Linea germinale*: discendenza di cellule che passa da una generazione di individui all'altra attraverso i gameti (vedi).

*Linea somatica*: discendenza di cellule ristretta allo sviluppo dell'individuo e che si esaurisce con la sua morte; vi appartengono le cellule dei vari tessuti escluse quelle destinate a diventare gameti.

*Liquido amniotico*: liquido contenuto nella cavità amniotica, che circonda il feto; in esso sono sospese le cellule di origine fetale sulle quali possono essere effettuate analisi molecolari, biochimiche e citogenetiche (vedi).

*Locus*: sito del cromosoma in corrispondenza del quale è localizzato un gene.

*Malattia metabolica*: stato patologico determinato da un difetto nel metabolismo (vedi).

*Meiosi*: processo di divisione cellulare che avviene durante la formazione dei gameti (vedi) e che porta a un dimezzamento del numero di cromosomi presenti nello zigote (vedi).

*Membrana pellucida*: involucre che circonda l'ovocita materno.

*Metabolismo*: insieme di processi di trasformazione dei composti chimici negli organismi viventi.

*Metafase*: fase della divisione cellulare in cui i cromosomi sono visibili al microscopio ottico.

*Morula*: massa solida globosa formata da 12-16 blastomeri (vedi), a 3-4 giorni dalla fecondazione.

*Mosaicismo*: presenza in un individuo di due o più linee cellulari, con costituzione genica o cromosomica diversa, prodotte in origine dallo stesso zigote.

*Mutazione*: variazione ereditaria, termine riferito sia al carattere manifestato dall'individuo sia al gene che lo determina; la mutazione può interessare sia un singolo gene (mutazione genica), consistendo in una modificazione nella sequenza nei nucleotidi nel DNA, sia una regione cromosomica estesa (mutazione cromosomica) o l'intero assetto cromosomico (mutazione genomica).

*Omozigote*: individuo con alleli identici al medesimo locus (vedi) sui due cromosomi omologhi; la condizione viene definita come omozigosi.

*Ovocita*: cellula uovo in maturazione.

*Piatto coriale*: regione interna della placenta fetale dalla quale originano i villi coriali.

*Placenta*: organo che si sviluppa nei mammiferi durante la gravidanza, e che unisce l'organismo materno a quello dell'embrione e del feto permettendo la comunicazione con il circolo sanguigno.

*Recessivo*: detto di un carattere o dell'allele corrispondente, la cui espressione è mascherata dalla presenza di un allele diverso, in grado di esprimersi, e per questo definito come dominante, situato nel medesimo locus sul cromosoma omologo.

*Sindrome*: insieme di sintomi patologici tra loro collegati nella genesi di una malattia definita da un nome specifico (es.: sindrome di Down).

*Trisomia*: presenza di uno specifico cromosoma in triplice copia.

*Trofoblasto*: strato cellulare esterno che circonda la blastocisti (vedi), coinvolto nell'impianto nella parete uterina; da esso originano più tardi le membrane extraembrionali.

*Ultrasonografia*: uso di onde sonore ad alta frequenza riflesse, per visualizzare strutture corporee interne.

*Villi coriali*: espansioni allungate della membrana embrionale più esterna, il corion, che circonda la cavità amniotica e il feto.

*Zigote*: cellula iniziale dell'individuo con assetto cromosomico diploide, prodotta a seguito dell'unione dei nuclei dei gameti maschili e femminili.

## MEMBRI DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA (\*)

Prof. Adriano Bompiani - *Presidente*  
*Ordinario di Clinica ostetrica*  
*e ginecologica*

Prof. Adriano Ossicini - *Vice Presidente*  
*Ordinario di Psicologia*

Prof.ssa Rita Levi Montalcini  
*Membro e Professore «ospite»*

Cons. Livia Barberio Corsetti  
*Consigliere di Stato*

Prof. Mauro Barni  
*Ordinario di Medicina Legale*

Prof. Paolo Cattorini  
*Responsabile Dipartimento di Medicina*  
*e Scienze Umane dell'Ist. Scient.*  
*«S. Raffaele» di Milano; associato di*  
*bioetica*

Prof. Giovanni Chieffi  
*Ordinario di Biologia generale*

Prof. Ettore Cittadini  
*Ordinario di Clinica ostetrica*  
*e ginecologia*

Prof. Francesco D'Agostino  
*Ordinario di Filosofia del diritto*

Prof. Giuseppe Dalla Torre  
*Ordinario di Diritto ecclesiastico*

Prof. Luigi De Carli  
*Ordinario di genetica*

Prof. Gianfranco Fegiz  
*Ordinario di Clinica chirurgica*

Prof. Angelo Fiori  
*Ordinario di Medicina legale*

Prof. Carlo Flamigni  
*Ordinario di Endocrinologia ginecologica*

Prof. Luigi Frati  
*Ordinario di Medicina sperimentale*

Prof. Giulio Giorello  
*Ordinario di Storia della scienza*

Prof. Aldo Isidori  
*Ordinario di Andrologia*

Prof.ssa Giancarla Landriscina  
*Docente di Diritto e Deontologia medica*

Prof. Eugenio Lecaldano  
*Ordinario di Storia delle Dottrine morali*

Prof. Antonino Leocata  
*Primario Pediatria*

Prof. Corrado Manni  
*Ordinario di Anestesiologia e*  
*rianimazione*

Prof. Francesco Antonio Manzoli  
*Direttore Istituto Superiore di Sanità*

Prof. Silvio Merli  
*Ordinario di Medicina legale*

Prof. Sergio Nordio  
*Ordinario di Pediatria*

Prof. Rodolfo Paoletti  
*Ordinario di Farmacologia*

Prof. Eolo Parodi  
*Presidente Federazione Ordine dei Medici*

Prof. Pietro Rescigno  
*Ordinario di Diritto civile*

---

(\*) Ai sensi del DPCM 28 marzo 1990 «Istituzione del Comitato Nazionale per la Bioetica», come modificato dal DPCM 10 luglio 1991.



Prof. Carlo Romano  
*Ordinario di Medicina legale*

Prof. Luigi Rossi Bernardi  
*Presidente del Consiglio Nazionale delle Ricerche*

Prof.ssa Giovanna Rossi Sciumè  
*Associato di Sociologia*

Prof. Gaetano Salvatore  
*Ordinario di Patologia generale*

Prof. Elio Sgreccia  
*Ordinario di Bioetica*

Prof. Bruno Silvestrini  
*Ordinario di Farmacologia*

Prof. Sergio Stammati  
*Ordinario di Diritto pubblico*

Prof. Fabio Terragni  
*Biologo*

Prof. Glauco Tocchini Valentini  
*Biologo*

Prof. Umberto Veronesi  
*Direttore Generale Istituto Nazionale Tumori*

Prof. Carlo Augusto Viano  
*Ordinario di Storia della Filosofia*

Prof. Giuseppe Zannini  
*Presidente Consiglio Superiore di Sanità*

**Sede del Comitato Nazionale per la Bioetica**

Via dei Villini, 15 - 00161 Roma

Telefono: Presidente 44.04.279 - Segreteria 44.04.283 - Fax 44.04.282

Fanno parte della Segreteria la signorina Franca Barrano e la signora Colomba Malerba



## **Documenti pubblicati dal Comitato Nazionale per la Bioetica**

- *Terapia genica*
- *Definizione e accertamento della morte nell'uomo*
- *Problemi della raccolta e trattamento del liquido seminale umano per finalità diagnostiche*
- *Documento sulla sicurezza delle biotecnologie*
- *Bioetica e formazione nel sistema sanitario*
- *Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla proposta di risoluzione sull'assistenza ai pazienti terminali*
- *Donazione d'organo a fini di trapianto*
- *Comitati etici*
- *Informazione e consenso all'atto medico*



In copertina: *Embrione umano in diverse fasi dello sviluppo*: in alto a sinistra, *cellula uovo fecondata con i due pronuclei, maschile e femminile, (20 ore)*; a destra, *embrione allo stadio di due cellule (30 ore)*. In basso a sinistra, *embrione allo stadio di 6-8 cellule (2 giorni)*; a destra, *blastocisti prima dell'impianto sulla parete uterina (4 giorni)*.

Illustrazioni a tempera di Achille Ghidoni