

Diagnosi e management perinatale delle malformazioni fetali. Dall'anomalia morfologica alla sindromologia fetale

Franco Pepe, Francesco De Luca*, Francesco Scavone, Gian Carlo Di Renzo°

UOC Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Santo Bambino Catania

*UOC Cardiologia Pediatrica, Ospedale Ferrarotto, Catania

°SC Clinica Ostetricia e Ginecologia, Università di Perugia

Riassunto

Il 3% circa dei nati presenta un'anomalia maggiore e in circa il 5% alla fine verrà diagnosticato un difetto congenito. La causa rimane spesso sconosciuta nonostante i progressi dell'imaging fetale e della genetica molecolare. Sono comunque disponibili un numero sempre maggiore di markers per definire specifiche malformazioni o condizioni sindromiche e questo rappresenta uno dei campi in maggiore espansione in diagnosi prenatale. Lo scopo di questo studio è di descrivere il work-up perinatale finalizzato alla diagnosi delle sindromi fetali al fine di definire correttamente la prognosi fetale, effettuare una consulenza appropriata e definire il rischio di ricorrenza.

Parole chiave

Anomalia fetale
Malformazione
Sindromologia fetale
Sindromi
Ultrasuoni in ostetricia

Summary

Perinatal diagnosis and management of fetal malformations. From anomalies to fetal syndromes

Approximately 3% of newborns have a recognizable major anomaly, and at least 5% will be ultimately diagnosed with a con-

INTRODUZIONE

Le malformazioni fetali rappresentano un capitolo rilevante per prevalenza, importanza clinica e impiego di risorse economiche per il servizio sanitario nazionale. Determinanti sono la definizione eziologica, l'ottimizzazione perinatale della prognosi fetoneonatale e la quantizzazione del rischio di ricorrenza.

Nella Figura 1 è indicato il percorso diagnostico messo in atto allorché si evidenzia un'anomalia strutturale fetale o comunque vi sia il sospetto di una malformazione, pur variando i percorsi in relazione al tipo di anomalia, all'epoca di gravidanza e alla storia familiare. Un elemento centrale in diagnosi prenatale è il fattore tempo che impone l'esecuzione e, quindi, la diagnosi e la definizione della prognosi entro un lasso di tempo breve. La diagnostica per immagini e la biologia molecolare comunque rendono possibili studi di elevata qualità, ma rimane sempre notevolmente stressante per la coppia la piena comprensione dell'iter diagnostico sviluppato in tempi così brevi.

Il problema più gravoso è definire la prognosi fetale. L'ottimizzazione della prognosi nel neonato malformato non può prescindere dalla definizione della prognosi di base, dall'identificazione di indicatori di rischio per possibili complicanze fetoneonatali e dalla disponibilità di competenze e terapie efficaci, soprattutto dalla comprensione se la lesione sia isolata o inserita in un quadro sindromi-

co. Sono, quindi, particolarmente rilevanti:

- la qualità dell'assistenza prenatale e del follow-up in utero per prevenire complicanze in utero o MEF
- la prevenzione del parto pretermine e dell'ipoplasia polmonare
- la terapia in utero, nei rari casi in cui è indicata
- il management prepartale
- la sede ed il timing del parto
- la stabilizzazione del neonato critico con adeguato management postnatale.

È ormai evidente che la prognosi è necessariamente legata a fattori legati alla qualità dell'assistenza prenatale (diagnostica perinatale) offerta dal sistema sanitario, ma soprattutto alla patologia di base (gravità dell'anomalia strutturale, letalità, funzione dei vari organi e QI al follow-up, etc), sebbene la definizione di qualità di vita e di normalità stessa risenta delle notevoli limitazioni dello studio prenatale, ma anche di fattori culturali, che possono modificare significativamente il vissuto dell'anomalia e della gravità clinica per i genitori. Questo è particolarmente evidente nelle società multiculturali; altri elementi da considerare sono la qualità di vita dei paesi nei quali è posta la diagnosi e l'equo accesso alle cure mediche.

Nella definizione della severità del quadro clinico non possono non essere presi in considerazione, sempre in relazione alla storia naturale della malattia sospettata, la fase dello

genital defects. The underlying cause remains uncertain in the majority of cases, despite new advances in fetal imaging and molecular genetics. A growing number of genetic markers are available for detection of specific malformation or syndromic conditions, and this is one of the most rapidly advancing fields of prenatal diagnosis. The aim of this paper is to describe the importance of perinatal work-up to detect fetal syndrome. The objects are the accurate definition of fetal prognosis, an adequate counselling for the couple and the evaluation of recurrence.

Key word

Fetal anomalies

Malformation

Fetal syndrome

Syndrome

Obstetric ultrasound

sviluppo anatomico fetale e della fisiologia fetale in cui è posta la diagnosi, la possibile associazione con ipoplasia polmonare iatrogena (sempre più rara e pressoché eccezionale) o legata alla patologia di base od alla sindrome associata e le implicazioni dell'anomalia sul futuro sviluppo.

Da un punto di vista ecografico le malformazioni fetali possono essere classificate in relazione all'organo sede della lesione (anomalie del sistema nervoso, dell'apparato digerente, dell'apparato respiratorio, dell'apparato genitourinario, dell'apparato locomotore, cardiache, del movimento, sindromi da scompenso cardiaco, igroma-idrope, etc). Questa classificazione descrittiva ha il merito di richiamare l'attenzione sulla lesione principale, rilevando essenzialmente la sede dell'anomalia morfologica. Nulla dice sull'eziopatogenesi e soprattutto al possibile interessamento multisistemico.

Un'altra classificazione distingue l'epoca di comparsa dell'anomalia, sottolineando la particolare attenzione che l'ecografista deve porre nei tre trimestri di gravidanza nella ricerca di anomalie:

classe 1: anomalia insorta precocemente, diagnosticabile già nel primo trimestre (oloprosencefalia, anencefalia, etc)

classe 2: anomalia transitoria che può essere evidenti ad un primo esame per poi risolversi completamente o parzialmente (cisti dei plessi coroidei, NT ispessita, igroma, versamento, etc)

classe 3: anomalia che si manifesta in differenti epoche di gravidanza (idrocefalia, ernia diaframmatica, etc)

classe 4: anomalia ad insorgenza tardiva (microcefalia, coartazione aortica, etc).

Questa classificazione si correla con lo studio della fisiopatologia dello sviluppo fetale e della storia naturale della patologia.

In relazione alla severità della lesione è possibile distinguere:

tipo 1: anomalia incompatibile con la vita postnatale (anencefalia, agenesia renale bilaterale, limb body wall complex, etc)

tipo 2: anomalia con ridotta aspettativa di vita, ad esempio, gravi cardiopatie per le quali sono disponibili solo trattamenti palliativi

tipo 3: anomalia con normale sopravvivenza con handicap fisici severi (motricità, funzione renale, genitale, intestinale, etc), ma nor-

male sviluppo mentale (sindrome da regressione caudale, etc)

tipo 4: anomalia con grave e profondo ritardo mentale (HPE, del 4p)

tipo 5: anomalia compatibile con una vita normale con o senza trattamento.

IN RELAZIONE ALL'EPOCA DI DIAGNOSI DELL'ANOMALIA È POSSIBILE DISTINGUERE:

tipo A: anomalia diagnosticata in epoca precoce di gravidanza, suscettibile, se indicato di interruzione di gravidanza

tipo B: anomalia diagnosticata in epoca precoce di gravidanza, suscettibile di management in grado di migliorare la prognosi o comunque con prognosi non sfavorevole

tipo C: anomalia, anche a prognosi sfavorevole, diagnosticata in fase avanzate di gravidanza nelle quali non è possibile, per legge, l'interruzione di gravidanza. In questa evenienza è da valutare l'utilità di esami a fini diagnostici non in grado di modificare il management e, quindi, la prognosi fetale.

È tuttavia evidente che non sempre è possibile formulare queste classificazioni di ordine clinicopratico in utero, ma quando sono evidenti chiari elementi di giudizio essi possono essere dirimenti per la coppia, sebbene ciò sia possibile solo in una parte dei casi. Per di più alcune scelte determinanti, quale l'interruzione della gravidanza è peculiare di ogni normativa e non prende in considerazione la differente legislazione dei paesi europei e la mobilità sanitaria esistente, che può ampliare o restringere le scelte della coppia. Dallo studio delle malformazioni diagnosticate in 20 registri europei delle malformazioni è stato evidenziato che il 50% circa delle sindromi riconosciute con anomalia maggiore è diagnosticata in diagnosi prenatale. Sono importanti la popolazione studiata ed il tipo di anomalia strutturale rilevata:

- su 2.454 cardiopatie 479 sono sindromiche (375 con anomalie dei cromosomi e 104 senza anomalie dei cromosomi) e di queste 49 diagnosticate in epoca prenatale

- su 1.130 malformazioni renali 192 sono sindromiche (128 con anomalie dei cromosomi e 64 senza anomalie dei cromosomi) e l'84,4% di queste è diagnosticato in epoca prenatale

- su 250 malformazioni degli arti 54 sono sindromiche (16 con anomalie dei cromosomi e

38 senza anomalie dei cromosomi) e di queste il 38,9% è diagnosticato in epoca prenatale

- su 243 malformazioni dell'addome 57 sono sindromiche e di queste l'84,2% è diagnosticato in epoca prenatale
- su 349 malformazioni dell'intestino 64 sono sindromiche e di queste il 37,5% è diagnosticato in epoca prenatale
- su 188 anencefalie, tutte sindromiche, il 100% è diagnosticato in epoca prenatale
- su 290 spine bifide 18 sono sindromiche e di queste il 100% è diagnosticato in epoca prenatale.

Questi dati rilevano, quindi, come la diagnosi di sindromi in utero non sia rara nella realtà diagnostica prenatale europea attuale e sottolineano soprattutto la necessità di distinguere le anomalie strutturali isolate da quelle espressioni di sindromi, per le quali la prognosi è legata spesso alla storia naturale della sindrome stessa.

Rimane sempre, quindi, la preoccupazione maggiore che l'anomalia strutturale evidenziata possa essere espressione di una sindrome poiché in non pochi casi i segni dismorfici con definizione della diagnosi sono evidenti alla nascita o solo successivamente, anche a distanza di anni, quando la diagnosi clinica diviene ovvia. In altri casi vi è l'evidenza ecografica di un quadro sindromico, ma la diagnosi rimane inconclusiva. Teoricamente in diagnosi prenatale il rischio di sindrome non può mai essere considerato nullo anche nella negatività della storia familiare e di tutti gli esami prenatali effettuati.

DALLA DISMORFOLOGIA ALLA SINDROMOLOGIA FETALE

L'approccio pluridisciplinare in diagnosi prenatale richiede necessariamente la valutazione congiunta del caso clinico da parte dell'ecografista, dell'ostetrico, del neonatologo, del genetista (clinico e molecolare) dedicato alla diagnosi prenatale, del cardiologo perinatale, del chirurgo pediatra o di volta in volta di altro specialista. Si tratta, cioè, del lavoro multidisciplinare di un team specificamente dedicato e competente per questo segmento della patologia fetoneonatale.

In attesa del miglioramento della qualità di studio del feto, vanno valorizzati lo studio approfondito dell'anamnesi e delle note dismor-

fiche familiari, sebbene la maggior parte dei feti sindromici non nasca da famiglie con rischio noto, un adeguato studio ecografico che miri, mediante specifiche competenze e apparecchi di elevata qualità all'identificazione di tutti gli elementi utili alla diagnosi. Nella tabella 1 è indicato, ad esempio, quanto è o potrebbe essere possibile studiare o sospettare nel feto ad un approfondito e particolareggiato esame prenatale.

Queste brevi osservazioni rendono evidente come l'approccio alla malformazione fetale sia estremamente complesso e lo è molto di più in dismorfologia. Un dettagliato studio del feto eseguito con apparecchiature ecografiche di ultima generazione permette un'accurata valutazione dismorfologica del feto ed appare indispensabile la videoregistrazione con rivalutazione off-line. Nelle famiglie a rischio per una specifica sindrome questi elementi possono essere utili per la diagnosi di ricorrenza nella successiva gravidanza, ma vanno sempre presi in considerazione l'espressività fenotipica della malattia in utero (spesso rilevabili solo le forme più severe ed in fase avanzata di gravidanza), l'epoca di comparsa dei segni in utero, la predittività dei segni ecografici della lesione e la rarità e le notevoli difficoltà di tali diagnosi. Le diagnosi sono, comunque, facilitate nelle famiglie a rischio nelle quali si conosce la sindrome con certezza (compresa la conferma molecolare) e si dispone della letteratura scientifica per tempo. Se si conosce l'anomalia molecolare della sindrome è possibile confermare la diagnosi ecografica oppure effettuare la diagnosi prenatale nella gravidanza a rischio mediante prelievo di villi coriali in fase precoce di gravidanza; vanno ben conosciute comunque le correlazioni cariotipo-fenotipo o genotipo-fenotipo e l'approccio è valido nei casi in cui si conosca la mutazione familiare, la mutazione sia predittiva del fenotipo e la malattia sia di gravità tale da giustificare la diagnosi prenatale.

La sindromologia fetale comincia a rappresentare una branca consistente della diagnosi prenatale nella quale confluisce il lavoro di più specialisti. Nella tabella 2 sono indicate ad esempio le eziopatogenesi, comprese le cause sindromiche di alcune delle malformazioni fetali meno rare, nelle quali è stata posta diagnosi prenatale o perinatale di sin-

drome. Si tratta comunque spesso di case report in famiglie a rischio.

È indispensabile la creazione di centri di riferimento su territori estesi, anche regionali, affinché si possano concentrare i casi sospetti ed avviare adeguati studi. A tutt'oggi persistono numerose difficoltà nella comprensione dell'eziopatogenesi delle malformazioni fetali in relazione ai differenti pathways metabolici coinvolti, alle modificazioni epigenetiche con rilevanti interazioni tra patrimonio genetico fetale, placentare, ambientale e materno, ma indubbiamente sono stati compiuti numerosi progressi ed il nostro bagaglio culturale si è accresciuto a dismisura. La collaborazione tra più centri aumenta la possibilità di diagnosi corretta e l'acquisizione di dati singolarmente rari nei singoli centri.

CONCLUSIONI

Molte delle anomalie strutturali a carico apparente di un solo organo, non eccezionalmente si associano ad anomalie multiorgano o multistemiche con coinvolgimento di severità differente e non di rado possono essere inquadrabili in un quadro clinico ben definito o sindromico. È per questo motivo, grazie anche alla migliorata qualità della diagnostica prenatale, che è possibile dedicare particolare attenzione a ciò che oggi potrebbe essere definita sindromologia fetale con l'implementazione dei centri dedicati.

In conclusione possono essere poste alcune considerazioni conclusive:

- la diagnosi prenatale si avvale di una equipe pluridisciplinare con centri con bacino d'utenza almeno regionale per identificare casi clinici complessi e rari che richiedono specifiche e complesse competenze teoriche e laboratori attrezzati
- la rarità della malattia non sempre significa impossibilità nel porre il sospetto diagnostico; quanto maggiore è il bagaglio culturale dell'equipe perinatale ed il suo inserimento in uno specifico network lavorativo, tanto maggiore è la probabilità di porre diagnosi. In non pochi casi, nelle famiglie a rischio per malattie genetiche rare, il percorso prevede l'acquisizione di dati di imaging utili da confrontare con lo studio molecolare anche a posteriori
- posta la diagnosi ecografica, quando possibile, è indispensabile la conferma mole-

- colare, tenendo a mente la complessità di alcune diagnosi, la variabilità fenotipica e molecolare e la complessità dei pathways metabolici coinvolti
- la malformazione in utero, anche quando apparentemente isolata, va considerata come spettro di malattia, nel senso che la severità dell'anomalia strutturale può variare nel contesto della stessa anomalia e la stessa anomalia può fare parte di numerose sindromi, delle quali nel periodo fetale può rappresentare l'unica manifestazione rilevabile all'imaging
 - la lesione fetale evidenziata è parte dello spettro della sindrome diagnosticata in utero; da questo punto di vista la prognosi va espressa con cautela
 - il mancato rilievo di altre anomalie, oltre quella diagnosticata con gli ultrasuoni, non ne esclude altre di lieve entità o la successiva manifestazione; la gravità della prognosi non sempre si correla al quadro ecografico in un dato momento della gravidanza.

FIGURA 1. Modello di flow-chart nel feto con anomalia strutturale



TABELLA 1. Segni rilevabili all'imaging del feto. Alcune anomalie sono così lievi da essere valutabili solo in casi selezionati in famiglie a rischio e/o nella revisione delle registrazioni. In altri casi l'anomalia è evidente anche all'esame superficiale con apparecchiatura di bassa qualità. L'elenco delle anomalie rilevabili o sospettabili non è esaustivo, ma rende evidente l'importanza di un buon esame dismorfologico.

Idrope ed edemi generalizzati: sono dovute a più di cento cause

Cranio: presenza, assenza, dimensioni e morfologia, anomalie, dismorfismi

Anomalie strutturali maggiori. anencefalia, exencefalia, meningocele, encefalocele, idrocefalia (malattie cromosomiche, genetiche, infezioni, tumori, anticorpi antiplastrine), schizencefalia, craniosinostosi, microcefalia, macrocefalia/macrocrania, asimmetrica cranica, anomalie della conformazione (brachicefalia, dolicocefalia, scafocefalia, trigonocefalia, fronte prominente/bozze frontali prominenti, turricefalia, plagioccefalia, ritardata chiusura delle fontanelle/suture ampie, ossa wormiane), iperostosi/sclerosi ossa craniche

brachicefalia: presente in numerose sindromi

dolicocefalia: presentazione podalica

cranio a limone: l'1% dei feti normali e la maggior parte dei feti con spina bifida aperta

cranio a trifoglio (da idrocefalo associato a stenosi congenita delle suture coronale e lamboidea): acrocefalosindattilie (Crouzon, Pfeiffer, Carpenter, craniosinostosi tipo 2), sindrome camptomelica,

ridotta ecogenicità teca cranica: osteogenesis imperfecta, acondrogenesi, ipofosfatemia

deformabilità del cranio alla pressione con la sonda: osteogenesis imperfecta

Facies: rapporto neuro-splanocranico, asimmetria, appiattita, rotondeggiante, grossolana, triangolare, schisi, etc

profilo del volto: normale; anomalie fronte, radice nasale, mento, labbra e palato; tumefazioni, protrusioni dal cavo orale (lingua, masse, etc)

schisi facciale atipica, schisi facciale tipica schisi mediana o cleft face syndrome

anomalie strutturali maggiori: schisi, tumefazioni, ipoplasie, craniosinostosi, displasie ossee

Cervello: tappe dello sviluppo embriologiche, scissure e circonvoluzioni, strutture della linea mediana

anomalie strutturali maggiori: idranencefalia, megaencefalia, ventricolomegalia, anomalie della linea mediana, ACC, lipomi, anomalie della fossa cranica posteriore, brain disruption, anomalie dello sviluppo delle circonvoluzioni, schizencefalia, etc

Orecchi: forma, dimensioni, micro-anotia, appendici preauricolari; padiglioni auricolari a basso impianto, inclinati all'indietro, grandi/prominenti; altre anomalie dei padiglioni auricolari e dell'orecchio

orecchi: cromosomopatie, anomalie genetiche; in alcune sindromi esistono dismorfismi specifici degli orecchi

depressioni, appendici cutanee o cisti preauricolari: sindromi cromosomiche (trisomia 13, 18, 21 e t (11;22) e genetiche (sindromi di Fraser, Goldenhar, Nager, Treacher-Collin, brachiootorenale, sindrome dell'occhio del gatto, spettro fenotipico facioauricolovertebrale), ma presenti anche in soggetti normali

Orbite: numero, sede, sviluppo, dimensioni, distanza interoculare, cristallino, palpebre, arteria ialoidea

fenotipo: descritte anomalie con arcate sopraciliari prominenti, ipoplasiche, altre anomalie

ciclopia: malattie genetiche associate ad HPE

ipotelorismo: anomalie cromosomiche (trisomia 13, trisomia 13 ad anello, altre anomalie cromosomiche) e genetiche (sindrome di Meckel-Gruber), anomalie strutturali a carico del SNC (HPE)

ipertelorismo anomalie cerebrali, cromosomiche (es trisomia 13) e genetiche (sindrome di Neu-Laxova, Apert, Opitz; displasia frontonasale, sindrome della schisi facciale mediana)

Globo oculare: presenza/assenza, numero, dimensioni, prominenti/esoftalmo, infossati/enoftalmo, micro-anoftalmia, cristallino (presenza, assenza, cataratta), anomalie della retina; mobilità dell'occhio

anoftalmia, microoftalmia, criptoftalmo: sindrome di Fraser, del interstiziale 3q27 (ove mappa il gene SOX2), infezioni

Retina: sindrome di Walker-Warburg

Palpebre: rime palpebrali (movimenti di apertura e chiusura), anomalie dell'apparato lacrimale (tumefazioni)

Cataratta: infezione fetale (toxoplasmosi, CMV, rosolia), cromosomopatie (trisomia 13, sindrome di Down), sindromi (SAF, COFS, Neu-Laxova, Lowe; WAGR, condrodysplasia punctata, Beckwith-Wiedeman, Walker-Warburg, Warburg, MICRO, Mart-solf, CAHMR, Larsen)

Ghiandola lacrimale: dacriocistoceli; altre tumefazioni

Naso: assenza dell'osso nasale in trisomia 21, 18, displasia frontonasale; schisi; naso prominente/grande, a pappagallo, piccolo/corto, largo, sottile, sella nasale ipoplasica/infossata, sporgente, narici anteverse, anomalie delle ali del naso
Ponte nasale depresso/ipoplasia mascellare: cromosomopatia (del 11q o sindrome di Jacobsen, trisomia 21, trisomia 13), anomalie strutturali (HPE), sindromi (CHARGE, acondroplasia, condrodiplosia punctata, displasia tanatofora, displasia camptomelica, atelosteogenesi, Apert, Carpenter, Pfeiffer, disostosi cleidocranica, Larsen, Freeman-Sheldon)

Atresia delle coane: sindromi (CHARGE, Larsen, Treacher-Collins, Marshall-Smith, Walker-Warburg), cromosomopatie (trisomia 18)

Labbra: fini, grosse/carnose, fossette labiali, schisi tipica, mediana ed atipica, tumefazioni

Filtro: lungo, corto, ipoplasico, prominente, largo, anomalie nel contesto di schisi, tumefazioni

Bocca: piccola, grande, asimmetrica, labioschisi con o senza palatoschisi, palatoschisi, macroglossia, anomalie della lingua, tumori del cavo orale; microstomia e macrosomia presenti in specifiche sindromi

Lingua: macroglossia nelle sindrome di Beckwith-Wiedeman e Perlman, ipotiroidismo, linfangioma linguale
Mascella: ipoplasia mascellare, trisomia 21, acrocefalosindatilia, dopo assunzione di farmaci (acido valproico, carbamazepina, idantoina) o di sostanze voluttuarie (alcol), sindrome di Binder ed in specifici quadri sindromici

Mandibola: rapporto con neurocranio, apertura e chiusura, micrognazia e/o retrognazia, agnazia-otocefalia, prognatismo, schisisequenza di Pierre-Robin: ipoplasia mandibolare con schisi palatina
neuroartrogriposi: la paralisi del muscolo massetere riduce o impedisce del tutto i movimenti temporomandibolari con secondaria micrognazia e nei casi più gravi microstomia
micrognazia: vedi tabella successiva

Collo: nuchal translucency ispessita nel primo trimestre e plica nucale nel secondo, igromi, cisti laterali del collo, collo corto, pterigio del collo, forma anomala per presenza di anomalie delle vertebre (iniencefalia, sindrome di Klippel-Feil), teratomi o linfangioni del collo, gozzo tiroideo
anomalie strutturali maggiori: schisi, angiomi, igromi, teratomi

ANOMALIE DEL SISTEMA RESPIRATORIO

torace/colonna/bacino: anomalie vertebre, clavicole, scapole; pectum excavatum/carenato; torace stretto, tronco corto, anomalie di curvatura della colonna vertebrale, anomalie forma, numero ed ecostruttura delle coste, anomalie delle vertebre, anomalie del bacino; nel torace displasico aspetto del profilo toracoaddominale a tappo di champagne per la sproporzione tra i due diametri (grave displasia ossea ed ipoplasia polmonare); a granchio nella sindrome di Jarcho-Levin, etc; coste corte, spesse, sottili, a rosario, difettose, svasate, irregolari nel numero, nella disposizione e nell'orientamento e nell'articolazione con le vertebre; deficit di mineralizzazione anche localizzati

anomalie strutturali maggiori: ernia diaframmatica, CAM e sequestro, tumori, ipoplasia, idrotorace isolato, pentologia di Cantrell

schisi del torace: sindromi della linea mediana e schisi sternale isolata; ectopia cordis

tumefazioni toraciche: linfangiomi isolati od espressione della sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber; igromi, tumori, depressioni gabbia toracica

deformità colonna vertebrale: anomalie del SNC, emivertebre, agenesia vertebre (sindrome da regressione caudale), disorganizzazione vertebrale, difetti di mineralizzazione anche localizzati, anomali rapporti con altri segmenti ossei, azioni muscolari asimmetriche (LBWC); la statica e la morfologia della colonna vertebrale possono essere alterate da emivertebre o vertebre a farfalla per fallimento della formazione dei segmenti vertebrali con conseguente cifosi, scoliosi, lordosi, accorciamento della colonna

emivertebre e/o fusione vertebrale: associazione VATER, sindrome da regressione caudale, sindrome di Noonan, estrofia cloacale, sindrome di Marfan, sindrome o malformazione di Klippel-Feil:

scapola e clavicola: agenesia od ipoplasia in specifiche sindromi

muscoli pettorali: ipo-aplasia nell'anomalia di Poland

timo: cardiopatie troncoconali, infezioni, sindromi genetiche

◀ Anomalie cardiovascolari: isolate, associate ad altre anomalie, sindromiche, da teratogeni

Apparato digerente: sviluppo embriologico, studio dell'anatomia e morfologia dei vari distretti; peristalsi, tumefazioni, quantità del liquido amniotico, colecisti, via biliare
 anomalie strutturali maggiori: labiopalatoschisi, onfalocele, gastroschisi, schisi parete, tumefazioni, atresia anale, epato/splenomegalia, ascite, ostruzione intestinale, altre anomalie intestinali; altre malformazioni

Genitali: ipospadia/genitali ambigui, criptorchidismo, ipertrofia del clitoride, altre anomalie

Apparato scheletrico

arti: agenesia o difetto di formazione trasversale, deficit differenziazione distale, duplicazione, sovracrescita, ridotto sviluppo, amelia, acheiria, focomelia

dita: forma, numero (duplicità) e dimensioni (lunghezza, aracnodattilia), morfologia, fragilità/frattura, incurvamento, ecostruttura; clinodattilia o camptodattilia e/ o sovrapposizione delle dita; mano chiusa a pugno; polidattilia, sindattilia, combinazione polidattilia-sindattilia, ectrodattilia; ipo-aplasia di tipo preassiale, ipo-aplasia di tipo trasverso/postassiale/intercalare, anomalie delle epifisi, anomalie delle ossa del carpo, polidattilia, sindattilia, alluce/pollice grande o doppio, anomalie di posizione pollice/alluce

piedi: torti, piede a dondolo, piede talo, deformità a sandalo, sirenomelia

bacino: anomalie di forma, calcificazioni, ecogenicità, distanza tra ali ischiatiche, etc

deformità posizionali degli arti o contratture articolari multiple: da 1) anomalia di sviluppo, 2) deficit della muscolatura striata, 3) malattie genetiche (displasia diastrofica, condrodiplosia punctata rizomelica, etc), 4) cromosomopatie, 5) anomale della pressione intrauterina (oligoamnios, anidramnios, tumori uterini, briglie amniotiche) causa di deformazione, 6) forme isolate ad eziologia sconosciuta. Multiple deformità in flessione di arti, mani e piedi con immobilità degli arti; possibile lo sviluppo di pieghe cutanee (pterigi) a livello delle articolazioni; le cause neonatali più frequenti sono le malattie del SNC, (55%), le malattie del connettivo (11%), le malattie neuromuscolari periferiche (8%), le malformazioni scheletriche od altre anomalie (19%); la frequenza della cause in utero può essere differente

articolazioni: contratture multiple/rigidità/limitazioni movimenti articolari, pterigi articolari, lussazioni articolari, anomalie del gomito, piede torto

Muscoli scheletrici: riduzione/assenza di movimenti, ipotrofia spiccata, movimenti a scatti

Reni e della via urinaria: sviluppo e funzione dei reni, vescica

anomalie strutturali maggiori: agenesia, ipoplasia, duplicazioni, rene a ferro di cavallo, altre anomalie renali; idronefrosi e dilatazione via urinaria, megavesica, schisi parete addominale, cisti renali, tumori

sexo: maschile, femminile, anatomicamente indeterminabile, ambiguità dei genitali, sex reversal; criptorchidismo (isolato, associato ad altre malformazioni o cromosomopatie o sindromi genetiche); scroto a scialle

Cute ed annessi: neoplasie che alterano la regolarità del piano cutaneo o dermopatie restrittive con tipico aspetto della cute (anche nelle labbra); igroma, linfangioma, tumefazioni dei tessuti molli nella sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber o nella sindrome PROTEUS

MAF: (corpo in toto, arti, gabbia toracica): ridotti nella SAF, in presenza di pliche cutanee, sindrome da regressione caudale o nella sofferenza fetale; a scatti

anomalie di posizione del corpo fetale: estremità inferiori a rana nella sindrome da regressione caudale; aderenza alla placenta, ipomobilità e scoliosi grave della colonna vertebrale nel limb body wall, complex; ipomobilità arti inferiori se gravi lesioni al midollo (DTN); sirenomelia con aspetto anomalo estremo caudale del corpo

TABELLA 2. L'eziologia delle anomalie strutturali fetali è molteplice, riconoscendo causa ambientali e genetiche; l'associazione con anomalie cromosomiche e sindromi genetiche varia notevolmente in relazione al tipo di anomalia strutturale, ma anche della qualità dello studio effettuato, come dimostrato, ad esempio, nell'ernia diaframmatica nella quale la frequenza di anomalie cromosomiche valutate mediante aCGH è elevata

microcefalia	ACC	ernia diaframmatica	atresia esofagea	schisi facciale	micrognazia
trisomia 13	trisomia 13	dupl 1q25q31.2	triploidia	trisomia 10	trisomia 10
trisomia 18	trisomia 8	del 1q41-q42	trisomia 18	trisomia 13	trisomia 18
trisomia 22	trisomia 8 a mosaico	del o dupl 2q37	trisomia 2	trisomia 18	trisomia 9
del 4p	del 4p	del 3q22	del 22q11	trisomia 22	del 11q
del 59	45XO	del 4p16	del 17q22q23.3	trisomia 9	del 4p
del 18p	XXXXY	del 6p25	del 13q	del 4p	trisomia 13
del 18q	del Xp22.3, Xp13-q2	del 6q25.3	del 13q32	HPE	triploidia
monosomia 21	del 6p23	del 8p23.1		sirenomelia	49,XXXXY
disruption cerebrale			du 8(p21p23)	dupl 8p21-p23.1	isotretinoina
alcol		du11(q23qter)	del 11p13		fenilchetonuria
radiazioni		trisomia par 7p	del 8q22q23		materna
idantoina			dupl 12p		
amminopterina			dupl 15q26		
rosolia			dupl 22qter-q11		
CMV					
Toxoplasma					
Herpes					

secondaria a cardiopatie con ridotto afflusso cerebrale secondaria a schisi cranica primaria

Coffin-Siris	Miller-Dieker	Pierre Robin	CHARGE	CHARGE	acondrogenesi
Rubistein Taybi	Rubistein Taybi	Rubistein Taybi	Potter	MURCS	displasia
Neu-Laxova	Zellweger	Cantrell	associazione-schisi	SLO	camptomelica
Langer-Giedon		Meckel-Gruber	PAGO	Walker-Warburg	atelosteogenesi
Cockayne	acro-callosa	Goldenhar	VATER-VACTERL	van der Woude	Roberts
CAMAK	Fryns	Fryns	Down	Fryns	displasia
CAMFAK	Walker-Warburg	Klippel-Feil	Feingold	Gorlin	tanatofora
Menkes	Marden-Walker	Beckwith-Wiedeman	Fanconi	Roberts	ipoplasia
Bloom	Andermann	Pallister-Killian	AEG	Goldenhar,	femorale
Dubowitz	Neu-Laxova	Cornelia de Lange	atresie multiple	Pierre Robin	faccia
Roberts	Joubert	Stickler	intestinali	Pena-Shokeir	insolita
Johanson-Blizzard	idrocefalo X-linked recessivo	Matthew-Woods		orofacioidigitale II	displasia
Cornelia de Lange	deficit piruvato-deidrogenasi disostosi	- X-linked	spondilo-costale	Nager	camptomelica
MICRO				Cantrell	displasia
Galloway	Varadi-Papp			Meckel-Gruber	diastrofica
Fanconi	FG			Marfan	costa corta-
Paine	Toriello-Carey			Neu-Laxova	polidattilia
	Lissencefalia-X-linked			pterigi multipli	ipoplasia
	Aicardi			idroletale	Nager
				artrogriposi	Treacher-
				Larsen	Collin
				EEC	Freeman-
				Klippel-Feil	Sheldon
				costa corta-	Fryns
				polidattilia	Goldenhar
				displasia diastrofica	Dubowitz
				camptomelica	Seckel
				ipoplasia-femore	otopalato-
				-faccia inusuale	digitale II
				banda amniotica	cerebro-
				Crouzon	costo-
					mandibolare
					Carpenter
					Crouzon
					Cornelia-de
					Lange
					Joubert
					Meckel-Gruber
					SAF
					pterigi multipli
					Neu-Laxova
					Pena-Shokeir
					SLOS
					Shprintzen
					genito-
					palatocardiaca
					Larsen
					CHARGE
					spettro
					fenotipico
					oromandibolo-
					ipoplasia arti
					rene polistico
					autosomico
					recessivo

BIBLIOGRAFIA

I riferimenti bibliografici sono disponibili su

Franco Pepe, Francesco De Luca, Francesco Scavone, Giancarlo Di Renzo: DIAGNOSI E MANAGEMENT PERINATALE DELLE MALFORMAZIONI FETALI, Verduci Editore, Roma, 2009