

TEST DI SCREENING PRENATALE DEI DIFETTI CONGENITI

Elsa Viora¹, Andrea Sciarrone¹, Elisabetta Muccinelli²

¹ Centro di Ecografia e Diagnosi prenatale, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

² SS Screening anomalie cromosomiche, Dipartimento Medicina di Laboratorio, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

L'incidenza dei difetti congeniti nella popolazione generale è complessivamente del 3% circa. Al momento, sono praticabili pochissimi interventi di prevenzione primaria, ma alcune patologie congenite possono essere diagnosticate in fase prenatale e in particolare in epoca gestazionale ancora compatibile con interventi di prevenzione secondaria, cioè in tempi utili per un'eventuale scelta di interruzione della gravidanza ai sensi della legge 194/78. Tali patologie sono principalmente:

- le malformazioni maggiori;
- le anomalie cromosomiche o aneuploidie (segnatamente la trisomia 21 o sindrome di Down).

I test di screening consentono di selezionare, nella popolazione generale, un ristretto gruppo di donne ad alto rischio a cui riservare l'offerta dei test diagnostici.

La donna, informata sul suo rischio, può quindi decidere se eseguire uno o più test di screening e quindi proseguire il percorso con ulteriori test (diagnostici) che permettano l'identificazione delle patologie per cui è risultata positiva al test di screening. Può comunque decidere, in qualunque fase del percorso, di non proseguire.

Aspetti tecnico-scientifici

Le **patologie malformative maggiori** sono presenti nel 3% dei nati e sono responsabili del 25% della natimortalità e del 45% della mortalità perinatale, costituiscono circa un terzo dei motivi di ospedalizzazione in età pediatrica e sono causa di metà di ritardo mentale.

Lo strumento a disposizione per lo screening è l'ecografia eseguita nel secondo trimestre di gravidanza [1]. Essa consente di identificare circa metà dei feti con malformazioni ed è suggerita da molte società scientifiche internazionali e anche dalla Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (SIEOG) come test di screening da proporre a tutte le gravide.

Alle donne in cui sono stati identificati fattori di rischio specifico precedenti la gravidanza (anamnesi personale e familiare, patologia materna) oppure insorti durante la gravidanza (sospetto all'esame ecografico di screening o al test di screening biochimico, assunzione di farmaci, patologie infettive ecc.) è proposta l'ecografia diagnostica, ovvero la cosiddetta "ecografia di II livello", l'ecocardiografia fetale ed eventuali ulteriori accertamenti quali la valutazione doppler flussimetrica.

Le **anomalie cromosomiche** possono essere diagnosticate in epoca prenatale mediante lo studio del cariotipo da cellule fetali ottenute con:

- il prelievo dei villi coriali (Chorionic Villus Sampling, CVS);
- l'amniocentesi.

Trattandosi di procedure invasive (diagnosi prenatale invasiva, DPI), che sono gravate da un rischio di aborto (circa 1% di rischio aggiuntivo), sono offerte alle donne che presentano un rischio specifico [2].

È quindi ragionevole, come suggerito da numerose società scientifiche e linee guida nazionali e internazionali, proporre a tutte le donne, indipendentemente dall'età anagrafica, un test di screening prima di procedere all'esecuzione di test diagnostici invasivi [3-8].

Il primo parametro utilizzato quale strumento di screening per la sindrome di Down, introdotto agli inizi degli anni Ottanta, è stato l'età materna, sulla base di un'osservazione fatta già nel 1876 da Fraser e Mitchell che avevano segnalato un'associazione tra la sindrome di Down nel neonato ed età materna avanzata.

Nell'ultimo ventennio sono stati introdotti altri marcatori di rischio, biochimici ed ecografici, che vengono variamente utilizzati: singolarmente o in associazione, in un unico momento o in tempi successivi nel corso del primo e del secondo trimestre [9-15].

Alla fine degli anni Ottanta è stato introdotto il cosiddetto triplo-test nel secondo trimestre, che tiene conto, oltre che dell'età materna, della concentrazione di alcune sostanze fetoplacentari presenti nel siero materno.

Negli anni Novanta è stata introdotta la combinazione di età materna e translucenza nucale (Nuchal Translucency, NT), che può essere eseguita dalla 11^a alla 13^a settimana + 6 giorni, associata poi a marcatori biochimici nel siero materno (test combinato o bitest, test integrato).

Le strategie di screening prenatale per le anomalie cromosomiche, prevalentemente per la trisomia 21, attualmente disponibili e offerte in molte Regioni italiane dal Servizio Sanitario Regionale sono:

- il **tritest** (o triplo test) che consiste nel dosaggio su siero materno di alcuni

prodotti del metabolismo feto-placentare (alfa-fetoproteina, estriolo libero e gonadotropina corionica totale: AFP, uE₃ e hCG) a 15-18 settimane di età gestazionale con corretta datazione ecografica;

- il **test combinato** (o bitest) che consiste nella “combinazione” (in un algoritmo) del dosaggio su siero materno della PAPP-A (proteina plasmatica A associata alla gravidanza) e della subunità beta libera della hCG (free beta-hCG), prodotti dal trofoblasto, con la misura della translucenza nucale (NT) dell’embrione, eseguita da un operatore accreditato, a 11-13 settimane;
- il **test integrato** che si effettua in due tempi: a 11-13 settimane si eseguono l’esame ecografico con misura di NT (come per il test combinato) e il dosaggio di PAPP-A; a 15-16 settimane i risultati vengono “integrati” (in un algoritmo) con il tritest; il calcolo del rischio si esegue solo dopo il secondo prelievo;
- il **test integrato biochimico** che è il test integrato senza la misurazione della translucenza nucale.

I test che comprendono il dosaggio dell’alfa-fetoproteina (AFP) a 15-18 settimane consentono di valutare anche il rischio per i difetti di chiusura del soma fetale (anencefalia, cefalocele e spina bifida aperta a carico del sistema nervoso centrale, gastroschisi e onfalocele a carico della parete addominale). Un valore elevato di AFP nel siero materno (>2,5 MoM, multipli di mediana per quell’epoca gestazionale) rappresenta un’indicazione a eseguire un’ecografia mirata alla valutazione della colonna vertebrale e della parete addominale anteriore del feto.

Negli ultimi anni a questi test, che si basano sull’integrazione di parametri ecografici e biochimici con l’età materna, si è aggiunto un nuovo test che ricerca e valuta il DNA libero fetale nel circolo materno (NIPT, Non Invasive Prenatal Testing; in italiano test prenatale del DNA fetale nel circolo materno).

È un test che si esegue sul sangue materno da cui viene estratto e analizzato il DNA fetale presente nel siero materno, ossia il *cell free DNA* (cfDNA).

Spesso viene chiamato con il nome commerciale delle ditte che producono il kit: Harmony test, PrenatalSafe, T21, G test (NIFTY all’estero) ecc. Ciò, tuttavia, va evitato nella pratica clinica perché è fuorviante in quanto ognuno di questi test ha la stessa finalità principale che è il calcolo del rischio di trisomia 21 con alcune/poche differenze fra l’uno e l’altro.

Tutti i test in commercio consentono di valutare, oltre al rischio per la trisomia 21 (sindrome di Down), anche i rischi per la trisomia 13 e trisomia 18.

È possibile, con minore accuratezza, determinare il rischio di anomalie di numero dei cromosomi sessuali.

La quantità di DNA fetale estratto (*fetal fraction* o frazione fetale) dipende, oltre che dalle caratteristiche del test utilizzato, dall’epoca di gravidanza (può essere usato da 10 settimane compiute di età gestazionale fino a 24 settimane) e dal peso della paziente (i migliori risultati si hanno nelle donne di peso inferiore

o uguale a 70 kg). Anche nelle migliori condizioni può succedere che la quantità di DNA fetale non sia sufficiente a fornire una risposta: in tal caso non vi è una risposta e di ciò va informata la donna.

Il test del DNA fetale non è un test diagnostico, ma è un test di screening che ha una maggiore accuratezza (sensibilità e specificità) rispetto ai test di screening finora utilizzati, soprattutto per la sindrome di Down [16-18].

Come per gli altri test di screening, è essenziale una consulenza pre-test che chiarisca alla donna/coppia le informazioni che esso può fornire e i suoi limiti.

Per esempio, in presenza di una malformazione fetale rilevata ecograficamente è opportuno eseguire una consulenza appropriata ed eventualmente un test diagnostico quale lo studio del cariotipo fetale mediante prelievo di villi coriali o amniocentesi.

I test di screening prenatale per la sindrome di Down (test combinato/integrato/tritest, NIPT) consentono di selezionare un ristretto gruppo di gravide a cui riservare l'offerta della diagnosi invasiva perché risultate a elevato rischio di avere un feto affetto da anomalia cromosomica.

L'obiettivo dei diversi programmi di screening è quello di ridurre al minimo possibile i cosiddetti falsi positivi (FPR), cioè le gravide a cui offrire la diagnosi prenatale invasiva (DPI), e incrementare la Detection Rate (DR), cioè il numero di feti affetti individuati con il test di screening e, ovviamente, la successiva offerta di DPI.

È essenziale una corretta e completa informazione sui vari test di screening affinché la donna/coppia possa liberamente scegliere se effettuare o meno il test proposto, senza essere influenzata dalle convinzioni dell'operatore. Il consenso all'esame deve essere libero e "non orientato" (un approfondimento di questo concetto si trova nel capitolo dedicato all'ecografia come test di screening e di diagnosi delle malformazioni fetali).

L'informazione prescreening deve essere offerta a tutte le donne al primo contatto con l'operatore sanitario, medico e/o ostetrica, e può essere fatta singolarmente (colloquio tra un operatore, medico o ostetrica, e una donna/coppia) oppure a piccoli gruppi di donne/coppie che effettuano insieme un colloquio con un sanitario.

Il sanitario deve informare in merito a:

- entità del rischio di cromosomopatia *a priori*;
- tipologia, modalità di effettuazione e tempistica dei test di screening;
- test di screening in situazioni particolari quali la gemellarità o le tecniche di fecondazione assistita;
- patologie per le quali è calcolato il rischio;
- limiti (falsi positivi/falsi negativi) e potenzialità (sensibilità);
- esistenza di un percorso diagnostico successivo;
- modalità di comunicazione dei risultati, in particolare di quelli "positivi", cioè di rischio aumentato;

- accesso alla diagnosi prenatale invasiva secondo le disposizioni vigenti (DM 1998 oppure delibere regionali);
- scelte disponibili in caso di positività dell'esame diagnostico.

Non è sempre facile introdurre e spiegare il concetto di "rischio": deve essere esplicitato che cosa significa nella pratica quel risultato quindi, per esempio, che un rischio di 1 su 100 è più alto di 1 su 1.000. Un rischio di 1 su 100 significa che solo 1 feto su 100 con quello stesso risultato del test è affetto, mentre 99 su 100 sono sani e che l'unico modo per sapere se è veramente malato è fare un test diagnostico che, nel caso della sindrome di Down, è lo studio del cariotipo fetale su tessuto coriale (ottenuto con prelievo di villi coriali) oppure su liquido amniotico (ottenuto con l'amniocentesi).

Nel caso che l'esito del test indichi un rischio di 1 su 1.000 significa che solo 1 feto su 1.000 con quello stesso risultato del test è affetto mentre 999 su 1.000 sono sani: l'unico modo per sapere se è affetto o meno è sempre fare il test diagnostico (prelievo di villi coriali oppure amniocentesi) che comporta un rischio di 1 su 100 di avere un aborto.

Spesso il comparare i due rischi (rischio di avere un figlio malato e il rischio di abortire un figlio sano per le complicità legate alla procedura invasiva) può aiutare a prendere una decisione, anche se i due eventi negativi hanno significati e pesi ben diversi per la singola donna.

La domanda da porre alla donna/coppia è: la preoccupa di più avere un figlio malato oppure avere un aborto come possibile conseguenza di un esame invasivo? Qui si innesca un'ulteriore problematica che è quella del rischio aggiuntivo di aborto legato alla procedura invasiva (prelievo di villi coriali oppure amniocentesi). Questo rischio è stimato intorno all'1% e deve essere chiaramente esplicitato alla donna che si tratta di un rischio ottenuto dallo studio di casistiche che confrontano un certo numero di donne che si sono sottoposte alla DPI rispetto a un gruppo di donne con le stesse caratteristiche che non si sono sottoposte ad alcun test invasivo. Nel singolo caso è spesso difficile, se non impossibile, imputare sicuramente l'aborto alla procedura invasiva perciò è opportuno che la donna sia ben motivata sulle proprie scelte (onde non avere poi sensi di colpa) e si rivolga a centri/operatori di provata esperienza, pur sapendo che quel rischio aggiuntivo è comunque presente.

Deve essere chiaro a noi operatori, per poterlo spiegare alle donne, che un test di screening non è "giusto" né "sbagliato": esso semplicemente esprime il rischio che quel feto ha di essere malato e che solo facendo un ulteriore passo nel percorso, cioè effettuando un test diagnostico è possibile conoscere se il neonato sarà sano o malato. Per questo è fondamentale che i test di screening siano effettuati da operatori e laboratori con adeguata esperienza e preparazione, che si sottopongono a specifici programmi di verifica esterna di qualità (VEQ) e che vi sia un audit periodico dei risultati ottenuti.

È opportuno che ogni centro/ambulatorio/laboratorio abbia un protocollo scritto di procedure per i test eseguiti che definiscano: personale dedicato, modulistica predisposta, archiviazione dei dati, tempi e modi di comunicazione dei risultati, sistemi di verifica di qualità del laboratorio e dei marcatori ecografici.

La consegna del risultato positivo di un test di screening è un momento delicato [19]. Il sanitario deve tenere un atteggiamento non direttivo [20], ma non deve minimizzare il significato del risultato, poiché è tra le gestanti classificate ad alto rischio dal test di screening che si concentrano i feti/neonati affetti da anomalie cromosomiche.

Un risultato di rischio aumentato deve essere considerato un problema sanitario urgente e l'accesso agli esami diagnostici opportuni deve essere molto facile, in modo che la gestante abbia un percorso già predisposto.

Il **percorso informazione/test di screening/eventuale DPI** è suggerito dal 2007 da specifiche linee guida delle società scientifiche degli ostetrici e ginecologi statunitensi (ACOG), canadesi (SCOG) e inglesi (NICE, RCOG) e dal 2009 anche dall'Associazione degli Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI), dalle linee guida Gravidanza fisiologica dell'Istituto Superiore di Sanità (SNLG-ISS) 2010 e dalle linee guida della Società Italiana di Biochimica Clinica (SIBioC) 2011.

Nelle linee guida sulla Gravidanza fisiologica, pubblicate nel 2010 dall'Istituto Superiore di Sanità, è chiaramente indicato che “il percorso per la diagnosi prenatale della sindrome di Down deve essere offerto a tutte le donne. L'informazione sui test di screening deve essere offerta alla donna al primo contatto con il professionista che l'assiste e in un luogo che offra la possibilità di avviare una discussione; la modalità può essere quella di incontri individuali o in un piccolo gruppo. L'informazione sui test di screening deve includere le caratteristiche del test (affidabilità), le modalità di esecuzione e una descrizione esaustiva della condizione indagata” e inoltre “Il diritto della donna di accettare o meno il test deve essere esplicitato”.

La Regione Piemonte da ottobre 2009 con l'adozione dell'Agenda di Gravidanza (DGR n. 38-11960 del 4 agosto 2009) offre a tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dall'età, un percorso per lo screening delle anomalie cromosomiche, senza partecipazione alla spesa (esente ticket) con centralizzazione delle analisi biochimiche e del calcolo del rischio in un unico laboratorio che provvede a fornire un audit annuale dei risultati raggiunti. Nell'Agenda di Gravidanza sono già previste le impegnative per gli esami da effettuare nella gravidanza a basso rischio, comprese quelle relative ai test di screening e alle due ecografie del primo trimestre e del secondo trimestre. Il momento dell'informazione per l'adesione al test di screening (o del rifiuto) è previsto nel primo colloquio della donna con chi la seguirà in gravidanza – ginecologo o ostetrica – e si conclude con la firma di uno specifico documento, contenuto nell'Agenda, di consenso o di dissenso all'esecuzione di un test di screening, firmato dalla donna e dal medico/ostetrica che ha fornito l'informazione (**Allegato 1**).

Allegato 1. Modello di consenso/dissenso all'esecuzione di un test di screening per le anomalie cromosomiche utilizzato in Regione Piemonte - Agenda di Gravidanza (www.regione-piemonte.it)

Data prenotazione _____ presso _____

La dichiarazione che segue riassume le informazioni delle sezioni "Percorso Screening Prenatale" (pag. 69) e "Per saperne di più" (pag. 98) che, insieme al dialogo con l'operatore, favoriscono l'espressione del consenso consapevole della donna ad aderire o meno alle indagini di screening prenatale.

"Manifestazione di volontà della donna sullo screening per anomalie cromosomiche"

Sono consapevole che la decisione di sottopormi ad un test di screening è una mia scelta e non costituisce un obbligo o un esame routinario.

Sono stata informata riguardo le possibilità e i limiti dei test di screening e delle tecniche di diagnosi prenatale per la sindrome di Down (anche conosciuta come trisomia 21 o mongolismo) e per la trisomia 18.

Ho compreso che per la sindrome di Down e per la sindrome 18 non esiste una terapia.

Sono stata inoltre informata che, qualora le precedenti anomalie vengano riscontrate prima che il feto abbia possibilità di vita autonoma, una mia eventuale richiesta di interruzione di gravidanza verrà valutata dal medico del Servizio al quale mi rivolgerò che verificherà se esistono le condizioni per accettarla, nel rispetto delle norme previste dalla legge 194/78.

Ho compreso che la diagnosi delle anomalie cromosomiche può attualmente essere effettuata solo mediante tecniche invasive quali prelievo di liquido amniotico (amniocentesi) o di tessuto placentare (biopsia dei villi coriali) a seguito di ciascuna delle quali può verificarsi l'aborto in circa l'1% dei casi.

Mi è stato spiegato che esistono test di screening che consentono di identificare il rischio, cioè la probabilità che il feto sia affetto da sindrome di Down, in modo più preciso rispetto al semplice dato dell'età materna.

In particolare mi sono state date informazioni relative ai seguenti test:

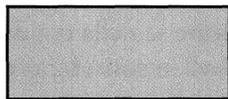
1. Test combinato (translucenza nucale + duo test)
2. Test integrato
3. Test integrato sierico
4. Tritest

Ho compreso che se il test di screening è "positivo" (cioè presenta un rischio elevato di sindrome di Down o di trisomia 18) si può procedere alla diagnosi mediante un'amniocentesi o un prelievo dei villi coriali, se il test è "negativo" (basso rischio) non vengono suggerite ulteriori indagini, anche se ciò non significa che "certamente" il feto non sia malato.

Ho discusso con l'ostetrica/medico dr. _____ in merito alla capacità del test di screening di individuare correttamente i feti realmente affetti e la possibilità di risultati falsi positivi e falsi negativi.

Firma del sanitario _____

TIMBRO



Ritengo queste informazioni sufficienti e complete e dichiaro di aver pienamente compreso le informazioni che mi sono state date.

Avendo chiaro quanto sopra esposto decido di:

non sottopormi al test di screening firma _____

sottopormi al test di screening firma _____

data _____

Il percorso dello screening per le anomalie cromosomiche è un esempio di appropriatezza in ambito sanitario ed è già una realtà per i 3/4 delle gestanti della Regione Piemonte: esso è stato definito nella sua attuazione pratica in tutta la Regione e formalizzato nel PDTA “Gestione test di screening per la valutazione del rischio di anomalie cromosomiche” pubblicato a ottobre 2010 e rivisto il 31 marzo 2013.

■ Aspetti medico-legali

◆ Analisi dei moderni orientamenti giurisprudenziali

La sempre maggiore diffusione negli ultimi quindici anni dei test di screening per le anomalie cromosomiche e in particolare per la trisomia 21 è stata accompagnata recentemente da un incremento delle richieste di risarcimento in alcuni dei casi in cui il test non è stato effettuato o ha individuato una condizione di basso rischio seguita poi dalla nascita di un feto affetto. Di per sé questa ultima evenienza non dovrebbe meravigliare la coppia vista la natura del test stesso, di screening e non diagnostico. Purtuttavia, è stato possibile evidenziare nei contenziosi per i quali siano disponibili le sentenze una certa complessità delle problematiche contenute nel contenzioso stesso fra le quali una di un certo rilievo è quella dell’informazione su scopi e limiti del test stesso.

La lamentata non comprensione da parte della gestante e del suo partner della natura del test di screening e di conseguenza della possibile “fallibilità” degli scopi del test stesso diventano motivazione sufficientemente adeguata per la richiesta risarcitoria e, a volte, per il conseguimento di un’ingente liquidazione. Ci sembra a questo proposito opportuna una disamina delle sentenze maggiormente significative.

In una pronuncia del Tribunale di Mantova del 2006 [21], relativa proprio all’effettuazione di un test di screening (tritest), il magistrato ha provveduto a verificare se nella condotta del sanitario potesse essere ravvisabile una colpa anche solo lieve in considerazione del fatto che “indicazione della tipologia di esami necessaria per diagnosticare con sicurezza il difetto della sindrome di Down non può certo qualificarsi come attività di speciale difficoltà”. Nel caso in esame le due parti in causa avevano fornito versioni contrapposte in merito alle informazioni mediche relative agli esami da effettuare per il controllo della gravidanza. Il magistrato comunque non ha mostrato dubbi sul fatto che “rientra fra gli obblighi tipici del contratto di prestazione sanitaria (oltre che fra i doveri deontologici del medico) quello di fornire al paziente una completa informazione sulla sua situazione e sugli interventi sanitari necessari ed utili, deve ritenersi che incomba sul medico l’one-

re della prova di avere diligentemente adempiuto a siffatto obbligo”, dovendo il paziente allegare solo l’inesatto adempimento dell’obbligazione in esame (secondo quanto statuito dalla Cassazione con le sentenze n. 10297/3004 e n. 13533/2001). A questo punto il giudice ha ritenuto che tale obbligo è stato assolto dal medico convenuto attraverso il fatto che il referto del tritest riportava oltre ai dati relativi all’esito (test negativo 1/954 per trisomia 21) che: “date le caratteristiche dello screening, un risultato positivo o negativo non significa affatto presenza o assenza, rispettivamente, delle patologie menzionate, ma piuttosto un’aumentata o diminuita probabilità del loro verificarsi, preso come riferimento un valore discriminante di 1 su 250 per il rischio di trisomia 21 e di 2,5 MoM per l’alfa-fetoproteina nel caso di difetti del tubo neurale. Nella valutazione del rischio di trisomia 21, il rischio *a priori*, in assenza di precedente gravidanza Down, è da imputarsi solo all’età materna”. Il magistrato ha quindi ritenuto che l’onere probatorio sopra riportato “sia stato assolto dal convenuto posto che l’espressione riportata nella cartella clinica aveva un contenuto informativo sufficiente a mettere a conoscenza la futura genitrice che l’esame effettuato non avrebbe escluso con certezza l’esistenza della patologia cromosomica”. Nella sentenza non si affronta la problematica relativa all’informazione pretest e al consenso informato della gravida.

La Corte di Cassazione [22], invece, in una delle sue recenti sentenze (16754 del 2 ottobre 2012), ha riconosciuto la possibilità di un risarcimento direttamente all’individuo nato affetto da malformazioni o anomalie genetiche (quello che nella letteratura giurisprudenziale anglosassone viene definito *wrongful life*) oltre al risarcimento che precedenti sentenze avevano riconosciuto alla madre e al padre per il fatto che la gravida non è stata messa nelle condizioni di poter eventualmente richiedere l’applicazione della legge 194/78 (*wrongful birth*).

Tralasciando questo aspetto, certamente importante, ma meritevole di approfondimento in un altro contesto, ci preme sottolineare due aspetti della sentenza che meritano una disamina in considerazione del potenziale effetto sulla pratica clinica, il primo, e sull’esito di un eventuale contenzioso il secondo.

La prima parte della sentenza affronta una duplice problematica: da un lato, infatti, quella relativa all’informazione pre- e post-test di screening e dall’altro quella concernente le scelte della gravida, da prendersi con il contributo di informazioni avute dal proprio curante (medico ginecologo od ostetrica), in merito a una diagnosi prenatale invasiva.

Il giudice della Corte Suprema sostiene infatti che “Onere del medico risultava quello di provvedere a una completa informazione circa le possibilità (tutte le possibilità) di indagini diagnostiche, più o meno rischiose, e circa le percentuali di false negatività offerte dal test prescelto (test in ipotesi da suggerire, non certo da eseguire *sic et simpliciter*, in guisa di scelta sostitutiva e di assunzione del rischio parimenti sostitutivo), onde consentire alla gestante una decisione il più aderente possibile alla realtà della sua gestazione”. È evidente che la Corte

Suprema ha conferito un'importanza fondamentale al livello di informazione relativo alle metodiche di screening e di diagnosi prenatale raggiunto dalla gravida preliminarmente alla scelta in merito all'effettuazione dei test; infatti l'obiezione sostanziale che viene avanzata dal magistrato nel caso in esame è proprio sul livello di informazione raggiunto dalla gravida per operare una scelta veramente informata sulla propria gravidanza, a nulla valendo il fatto che il test di screening sia risultato negativo e che la scelta inerente un'eventuale diagnosi prenatale invasiva non sarebbe stata così scontata in considerazione del rischio di aborto concretamente correlato a quest'ultima.

Tale orientamento viene ribadito in una sentenza successiva relativa alla stessa fattispecie (Cassazione sez. III civile, n. 27528 del 2013): il caso [23] riguarda un ginecologo che ha dissuaso una gestante trentaseienne dall'intraprendere la strada della diagnosi prenatale invasiva, suggerendo un test di screening non invasivo la cui efficacia è stata paragonata a quella dell'amniocentesi dallo stesso ginecologo. I giudici della Corte d'Appello che avevano trattato la questione avevano riscontrato profili di colpa professionale a carico del medico che derivavano "dall'essersi egli stesso affidato, dopo aver dissuaso la gestante dal praticare l'amniocentesi, ad altri esami d'incerto significato e che per le modalità con le quali furono condotti non erano idonei ai fini della diagnosi della sindrome di Down", rassicurando quindi la donna sul rischio di malformazioni del feto e, dunque, impedendole di effettuare "a ragion veduta le proprie scelte" (procedere eventualmente all'amniocentesi).

L'importanza dell'informazione sugli screening prenatali delle patologie genetiche dirompe ancora maggiormente in una recente pronuncia della Corte Suprema stessa (n. 11364/ 2014) che ha affrontato in questo caso la vicenda di un ginecologo che, per obiezione di coscienza, non ha avvertito la gravida della presenza di anomalie fetali impedendo quindi, in caso [24] di diagnosi positiva, il ricorso alla legge 194/78. L'effetto collaterale rilevante di un tale comportamento è consistito nel riconoscimento da parte della Cassazione in capo al sanitario di un comportamento dolosamente omissivo, diretta causa dell'impossibilità di autodeterminarsi della paziente, con il conseguente venir meno delle garanzie assicurative che coprono solo ovviamente gli eventi colposi e non quelli intenzionalmente determinati.

Le sentenze fin qui analizzate sottolineano l'importanza di una corretta, ampia e chiara informazione su tutte le metodiche, di screening e di diagnosi, che possono essere impiegate in gravidanza per l'individuazione delle patologie genetiche, senza preconcetti da parte del medico di qualsivoglia natura (legati per esempio alla propria condizione di obiettore di coscienza, alla falsa convinzione che la gravida è troppo giovane per presentare un rischio concreto di malattia cromosomica fetale, o al fatto che alcuni test di screening o invasivi non possano essere effettuati attraverso il Servizio Sanitario Nazionale): un'informazione

adeguata consente infatti alla coppia di seguire la strada ritenuta dalla stessa maggiormente opportuna e idonea al proprio progetto genitoriale.

Come si può desumere dai recenti orientamenti giurisprudenziali analizzati, il negare alla gravida informazioni importanti per le sue scelte in merito allo screening e alla diagnosi prenatale o fornire un'informazione scorretta su tipi, scopi e limiti delle varie metodiche impiegabili può portare in giudizio al riconoscimento in capo al sanitario di un inadempimento contrattuale fonte poi di rilevanti risarcimenti.

Dato questo per scontato, non possiamo peraltro fare a meno di sottolineare come, in queste recenti sentenze, riconosciuta la colpa del sanitario per la mancata o non corretta informazione, è stata poi sottolineata, a differenza di sentenze meno recenti, la necessità che la donna fornisca elementi probatori sufficientemente significativi e qualificati idonei a dimostrare che se informata della patologia fetale avrebbe fatto ricorso alle procedure della legge 194/78 per richiedere l'interruzione della gravidanza. Questo ribaltamento dell'onere probatorio rispetto a pronunciamenti precedenti della Corte Suprema (a questo proposito basti ricordare la sentenza 22 del 2002) ha comportato il rigetto di alcuni ricorsi presentati a vario titolo da alcune coppie alla Corte Suprema, oltre a condizionare alcune recenti sentenze di alcuni tribunali italiani (Monza 2013). Se questo è vero, non dobbiamo dimenticare peraltro come il sanitario è gravato da altri e pesanti oneri probatori in merito all'adeguatezza dell'assistenza prestata alla gravida, informazione compresa.

◆ **Test di screening per le aneuploidie: informazione e consenso informato**

È ormai assodato come i test di screening, e in particolare quelli che si pongono l'obiettivo di individuare i soggetti a maggior rischio di una certa patologia fetale, come le anomalie cromosomiche, cui offrire indagini diagnostiche, devono essere preceduti da un'informazione che oggi viene considerata inderogabile parte dell'atto medico e che, ovviamente, non può essere solo scritta ma deve essere somministrata alla gravida durante un vero e proprio colloquio con il sanitario. Restano incerte nel nostro paese le modalità di somministrazione dell'informazione e il responsabile delle stesse.

A questo proposito deve essere invece ricordato come, per quanto riguarda i test di screening e la diagnosi prenatale invasiva, in Francia l'ordinamento li ha recepiti e normati anche per la parte relativa all'informazione in merito a essi, individuando come responsabile dell'informazione, dell'ottenimento della firma della paziente su di un apposito modulo e dell'archiviazione del consenso, il ginecologo curante, con il quale la gravida ha anche la possibilità di discutere l'esito del test stesso (Loi 23/1/1997; Decret 97-579 du 28/5/1997; Decreto 32 du 14/1/2014 relatif aux diagnostics anténataux).

Il contesto operativo italiano risulta invece, al momento, alquanto farraginoso, sia per quanto attiene alla diffusione sul territorio nazionale dei test di screening sia per quanto riguarda le tipologie di screening offerte. È possibile che il processo di informazione e le scelte della gravida siano riportati sulla documentazione, ma è altrettanto frequente che il ginecologo curante non conservi traccia dell'avvenuto colloquio informativo e ancor più del benessere della gestante al test di screening suggerito o dell'eventuale diniego della gravida a effettuarlo.

L'esito del test che viene consegnato alla gestante dovrebbe costituire l'oggetto di un'ulteriore discussione con il sanitario responsabile della gestione clinica della gravidanza: è possibile poi che il sanitario non riporti sul diario clinico della gravida l'esito della discussione e le scelte della gravida in merito alle modalità di prosecuzione dell'assistenza e in particolare in merito al fatto che siano stati recepiti i limiti del test di screening effettuato e che la gravida stessa abbia deciso per un'effettuazione o meno di una diagnosi invasiva.

In accordo con quanto avviene in Francia riteniamo che l'informazione non possa essere demandata *in toto* a figure intermedie incontrate dalla gravida occasionalmente e casualmente durante i controlli ecografici o gli eventuali prelievi di sangue previsti per il test di screening, poiché in questo caso, idealmente, l'informazione non può dirsi resa con modalità corretta e omogenea.

Il raggiungimento di un adeguato livello informativo preliminare al test di screening può solo avvenire in un contesto "dedicato", quindi auspicabilmente durante un controllo clinico atto a definire nel primo trimestre o comunque nel primo colloquio la situazione clinica della gravidanza ed eventuali rischi potenziali e a individuare insieme alla gravida e al partner la strada da percorrere per arrivare a un'informazione sulla salute del feto riconosciuta dai futuri genitori come adeguata.

In alternativa può essere accettabile la strutturazione di un servizio di consulenza informativa, anche di gruppo, a cura delle strutture che erogano i test di screening e le metodiche di diagnosi prenatale invasiva, in modo che durante tali incontri possa essere fornita alla popolazione delle gravide un'informazione omogenea dal punto di vista dei contenuti e delle modalità di somministrazione e possa essere raccolto il consenso informato al test.

Attualmente purtroppo la pratica clinica quotidiana ci pone davanti a esempi frequenti di disinformazione o non adeguata informazione per cui una certa parte delle gravide, dopo aver firmato il consenso informato di rito al test di screening, non ha apparentemente chiare le finalità e i limiti del test stesso, dimostrando una certa dose di acriticità nei confronti delle problematiche correlate ai test di screening, spesso accettati fideisticamente perché suggeriti dal medico curante senza adeguati approfondimenti informativi.

■ Conclusioni

In conclusione, si rende necessaria l'applicazione omogenea di una procedura di informazione pre- e post-test relativa ai test di screening e di diagnosi invasiva effettuabili in gravidanza per l'individuazione delle patologie cromosomiche (e in particolare della trisomia 21), così come suggerito da molte linee guida internazionali e nazionali (AOGOI, SiBioc) e dalle linee guida sulla Gravidanza fisiologica pubblicate nel 2010 dall'Istituto Superiore di Sanità.

È indispensabile che il sanitario, medico e/o ostetrica, che segue la gravidanza utilizzi strumenti idonei da poter dimostrare, anche *a posteriori*, che l'informazione è avvenuta.

In caso di contenzioso, l'adeguatezza del contenuto, l'avvenuto impiego di una corretta modalità di informazione e le decisioni, realmente "informate" e "non orientate", della gravida in merito ai test di screening e a eventuali approfondimenti devono poter essere dimostrati, preferibilmente con una documentazione scritta.

◆ Cosa fare nella pratica quotidiana

- Dare un'informazione il più possibile completa e corretta.
- Lasciare tempo alla donna di "elaborare" le informazioni ottenute, porre eventuali domande di chiarimento.
- Prima di effettuare il test, riformulare alla donna la domanda: ha compreso quello che le è stato detto? È convinta di fare il test?

◆ Cosa non fare nella pratica quotidiana

- Prescrivere il test come fosse "obbligatorio".
- Dare per scontate le informazioni.

◆ Criticità e possibili soluzioni

- Non sarà mai possibile dimostrare in modo certo *a posteriori* che il medico/ostetrica ha spiegato in modo esauriente ed esaustivo e che la donna/coppia abbia effettivamente compreso quello che è stato detto.
- Il possibile rimedio è quello di fornire realmente tutte le informazioni possibili e di documentare per iscritto quello che è stato fatto, prima e dopo il test di screening.

1. Informare tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dall'età, della possibilità di effettuare test di screening per le anomalie strutturali e per le anomalie cromosomiche, in specifico per la trisomia 21, al primo incontro.
2. Definire le differenze fra un test di screening (test combinato/integrato/tri-test, NIPT) e un test diagnostico (prelievo di villi coriali/amniocentesi).
3. Chiarire con la donna/coppia quali sono le informazioni che derivano dal test di screening (calcolo personalizzato del rischio), i limiti dei test proposti (di quali patologie identificano il rischio, sensibilità e specificità per le patologie ricercate).
4. Definire che si tratta di test di screening, quindi mirati a identificare le donne a rischio maggiore di avere un feto con la patologia ricercata, che non hanno la possibilità né l'obiettivo di porre una diagnosi.
5. Informare della possibilità di effettuare un test diagnostico per sapere se il feto è affetto oppure sano.
6. Documentare per iscritto tutte le fasi dell'informazione e le scelte della donna.

◆ Riferimenti bibliografici

- [1] Ritchie K *et al.* *Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy*. Health Technology Assessment Report 5. NHS Quality Improvement Scotland, Glasgow 2004.
- [2] Faris Mujezinovic F, Alfirevic Z. *Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling. A systematic review*. *Obstet Gynecol* 2007;110:687-94.
- [3] ACOG Practice Bulletin. *Screening of fetal prenatal chromosomal abnormalities*. 2007;77:217-227.
- [4] Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Human Genetics Society of Australasia. *Antenatal screening for Down syndrome and other fetal aneuploidy*. Human Genetics Society Of Australasia, Alexandra, VIC, 2001.
- [5] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Antenatal screening or Down syndrome*. RCOG, London 2003.
- [6] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman*. RCOG, London 2003.
- [7] SOGC Clinical Practise guideline. *Prenatal screening for fetal aneuploidy*. 2007;187:146-61.
- [8] UK National Screening Committee. *National Down syndrome screening programme for England*. NSC, London 2003.
- [9] Dugoff L. *The association between first trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG concentrations and obstetric complications-a population based screening study (The FASTER trial)*. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:578.
- [10] Framarin A. *First-trimester prenatal screening for Down syndrome and other aneuploidies*. Montréal: Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS); 2003.
- [11] Malone FD *et al.* *First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study*. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:S56.

- [12] Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE. *Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers*. *Obstet Gynecol* 2006;107:367-75.
- [13] Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM *et al*. *First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:353-9.
- [14] Wald NJ *et al*. *First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS)*. *Health Technol Assess* 2003;7:1-88.
- [15] Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. *Antenatal screening for Down's syndrome*. *Health Technol Assess* 1998;2:1-112.
- [16] Bianchi DW and the CARE Study Group. *DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening*. *N Engl J Med* 2014;370:799-808.
- [17] Gil MM, Quezada MS, B Bregant, Ferraro M, Nicolaidis KH. *Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:34-40.
- [18] ISUOG Consensus Statement. *ISUOG Consensus Statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:122-3.
- [19] Randaccio S, De Padova M. *Che cosa sentono le donne*. *Ligandassay* 2009;2:171-4.
- [20] Viora E, Dall'Amico DC, Campogrande M. *Screening e diagnosi prenatale: che cosa sanno i medici*. *Ligandassay* 2009;2:99-101.
- [21] Tribunale di Mantova, Sentenza 12 gennaio 2006, reg. gen. 2682/2002.
- [22] Corte di Cassazione III Civile, sentenza n. 16754 del 2 ottobre 2012.
- [23] Corte di Cassazione III Civile, sentenza n. 25528 del 10 dicembre 2013.
- [24] Corte di Cassazione III Civile, sentenza n. 11364 del 22 maggio 2014.

◆ Sitografia

www.acog.com

www.cittadellasalute.to.it

www.fetalmedicine.org

www.ilgiorno.it/monza/cronaca/2013/12/05/992571-ginecologo-condanna-tribunale-civile.shtml

www.ministerosalute.it

www.ukneqas.org.uk

www.nice.org.uk/guidance/CG06

www.regionepiemonte.it/sanita/cms2/guida-al-servizio-sanitario/cure-sul-territorio

www.saperidoc.it

www.sibioc.it

www.sieog.it