05

CONTRIBUTI

L'esoma nelle cardiopatie congenite fetali. Cosa aggiunge davvero rispetto a cariotipo e array-CGH?

Stato dell'arte e riflessioni cliniche

CLAUDIANA OLIVIERI

PAOLO VOLPE
Uoc Medicina Fetale e Diagnosi Prenatale, Ospedale Di Venere - Bari

LE CARDIOPATIE CONGENITE (CHD) rappresentano circa un terzo delle anomalie fetali diagnosticate in epoca prenatale e costituiscono una delle principali cause di morbilità e mortalità neonatale. La possibilità di identificarne l'origine genetica è cresciuta enormemente negli ultimi anni, grazie all'evoluzione delle tecniche di analisi genomica. Dal cariotipo convenzionale, utile per individuare solo le aneuploidie, si è passati all'array-CGH, capace di evidenziare microdelezioni e microduplicazioni, fino al sequenziamento dell'esoma (pES), che indaga direttamente la sequenza dei geni codificanti e permette di identificare mutazioni puntiformi non rilevabili con le metodiche tradizionali.

L'esame del cariotipo conserva un ruolo di base, in grado di rilevare le trisomie più comuni (21, 13, 18), presenti in circa il 10–15% dei feti con CHD. L'introduzione dell'array-CGH ha rappresentato un progresso decisivo, aumentando la resa diagnostica del 6–10%, grazie all'identificazione di copy number variants clinicamente significative, come la delezione 22q11.2 o la sindrome 1p36. Tuttavia, in una quota rilevante di feti con cardiopatia, il risultato della CMA risulta normale, lasciando irrisolto il quesito eziologico e spesso generando incertezza sia nei clinici sia nelle famiglie. L'esperienza degli ultimi anni ha mostrato che la resa diagnostica dipende dal tipo di cardiopatia e dalla presenza di anomalie associate. Nei difetti isolati, come le stenosi valvolari o i difetti interatriali singoli, il cariotipo e la CMA individuano anomalie clinicamente significative in circa il 5–10% dei casi, mentre il pES aumenta il tasso di diagnosi di 8–15%. Nei casi non isolati, cioè quando la cardiopatia è associata ad altre anomalie strutturali o marcatori ecografici minori, il cariotipo rileva alterazioni nel 15–18%, la CMA nel 20–22%, mentre l'esoma può identificare mutazioni patogenetiche nel 20–30% dei feti, evidenziando geni implicati nello sviluppo cardiaco e in sindromi monogeniche complesse.

Studi recenti evidenziano che le mutazioni de novo nei geni cardiaci, come NOTCH1, GATA4 e TBX5, sono più frequenti nelle CHD complesse non isolate rispetto ai difetti isolati, confermando il maggiore valore diagnostico dell'esoma in questi casi. Inoltre, il 5–10% dei feti sottoposti a pES può presentare varianti di significato incerto (VUS), la cui interpretazione richiede un approccio multidisciplinare tra genetisti, cardiologi, ostetrici esperti in Medicina Fetale per informare correttamente i genitori.

PABLO PICASSO
Femme couchée lisant, 1939

Alcuni tipi di cardiopatie presentano una maggiore probabilità di essere associate a mutazioni genetiche identificabili con pES. Ad esempio, difetti del setto atrioventricolare, la tetralogia di Fallot, la trasposizione dei grossi vasi e stenosi polmonare complessa mostrano un incremento diagnostico significativo con l'esoma, soprattutto se combinati con altre anomalie strutturali. Difetti isolati come la stenosi aortica lieve o i difetti interatriali singoli hanno invece una resa diagnostica più contenuta, suggerendo così un approccio più selettivo. Al sequenziamento dell'esoma fetale. Nella nostra esperienza, l'introduzione dell'esoma sta modificando significativamente l'approccio alle CHD fetali. Nei casi isolati, proponiamo ancora un percorso graduale, iniziando da cariotipo e CMA; ma quando la cardiopatia si associa ad altre anomalie o a una storia familiare suggestiva, il pES diventa uno strumento essenziale. Permette di ottenere diagnosi inaspettate, chiarire situazioni di incertezza ecografica e fornire ai genitori informazioni più concrete sulle prospettive postnatali. Il counselling resta un punto centrale: spiegare chiaramente il significato di eventuali risultati incerti (VUS) e le possibili implicazioni postnatali è fondamentale per supportare decisioni consapevoli. Inoltre, la diagnosi genetica prenatale può influenzare la gestione perinatale, inclusi il timing del parto, la pianificazione chirurgica e il counselling familiare, sottolineando l'importanza di informazioni genetiche precise anche prima della nascita.

Guardando al futuro, il sequenziamento dell'intero genoma (WGS) rappresenta la prossima frontiera nella diagnosi prenatale, ma anche l'esoma sembra già fornire informazioni decisive per un approccio personalizzato alla medicina fetale.

In conclusione, l'esoma non sostituisce i test citogenetici tradizionali, ma li completa, offrendo una lettura più approfondita del genoma fetale. L'obiettivo non è solo aumentare la percentuale di diagnosi, ma migliorare la qualità del percorso prenatale, la consapevolezza delle famiglie e la pianificazione clinica futura, anticipando così anche le prospettive della medicina personalizzata e predittiva.

Tipo di cardiopatia	Isolata	Non isolata	Incremento diagnostico pES
Difetti del setto, stenosi valvolare lieve	8–15%	20–30%	Maggiore nei casi non isolati
Tetralogia di Fallot, trasposizione grandi vasi	10–15%	25–30%	Significativo con altre anomalie associate
Difetti interatriali singoli	5–10%	15–20%	Limitato nei casi isolati