03

CONTRIBUTI

Il ruolo dell'ecografia di riferimento nell'individuazione delle anomalie genetiche

VALENTINA DE ROBERTIS
Dirigente Medico c/o Unità complessa di Medicina Fetale dell'ospedale Di Venere di Bari

L'ECOGRAFIA OSTETRICA di riferimento è un'ecografia dettagliata condotta in un contesto ad alta competenza, che utilizza apparecchiature avanzate e operatori esperti, volto a valutare quadri ecografici fetali sospetti evidenziati agli esami di screening o in presenza di specifici fattori di rischio malformativo familiari o fetali[1]. Si tratta di un esame in cui la diagnosi malformativa non è il punto di arrivo, ma quello di partenza per un percorso di accertamenti volto a definirne la prognosi fetale e ad impostare un counseling multidisciplinare appropriato. Uno degli elementi che più influenzano la prognosi fetale è l'eventuale associazione tra malformazione congenita e anomalie genetiche. A seconda della gravità e del numero di anomalie, i feti con difetti strutturali identificati ecograficamente presentano fino al 30% di probabilità di avere un cariotipo anomalo[2]. L'elevata risoluzione del microarray offre un rendimento diagnostico aggiuntivo del 4–6% nei feti con anomalia congenita e cariotipo normale[3]. Nonostante ciò, con queste tecniche, oltre la metà dei feti con anomalie strutturali rimane senza una diagnosi eziologica. In questo contesto l'ecografia di riferimento rappresenta oggi uno degli strumenti più potenti per la definizione del fenotipo fetale, elemento indispensabile per orientare in modo mirato le indagini genetiche. Già negli anni '90 si compresero i vantaggi di questo approccio quando si individuò la stretta correlazione tra le cardiopatie troncoconali e la microdelezione 22q11.2[4].

L'INTRODUZIONE della FISH permise allora di rilevare i casi in cui queste anomalie non erano entità isolate, ma parte di un contesto sindromico[5]. Questo passaggio storico ha segnato l'inizio dell'approccio moderno, in cui il fenotipo ecografico supporta il lavoro del genetista. Questo ruolo è diventato ancora più centrale in un'epoca in cui le tecnologie molecolari stanno evolvendo con straordinaria rapidità. L'avvento del sequenziatori di nuova generazione (NGS) ha reso è possibile il sequenziamento dell'intero genoma (WGS) ossia delle regioni non codificanti (introni) e di quelle codificanti (esoni). Tuttavia, poiché gli introni hanno generalmente scarso rilievo clinico e l'interpretazione dei risultati è molto complessa, ci si concentra piuttosto sul sequenziamento dell'esoma (WES)[6]. Per alcuni gruppi di anomalie la resa diagnostica del WES sembra essere particolarmente elevata (anomalie scheletriche e del sistema nervoso centrale, reni iperecogeni e quadri plurimalformativi)[7].

TUTTAVIA, i dati disponibili in letteratura non sono sufficienti per raccomandare l'esecuzione del WES in casi specifici[7]; ad oggi, quindi, è il genetista che valuta caso per caso la sua esecuzione. Inoltre, prima di ricorrere al WES, l'approccio più efficace prevede l'uso di pannelli genici mirati che consentono un percorso diagnostico più rapido, chiaro e coerente con il sospetto clinico[2]. Questo approccio razionale è possibile solo se l'ecografia prenatale fornisce al genetista dettagli anatomici che permettano di contestualizzare e indirizzare correttamente il sospetto genetico. Grazie ai progressi tecnologici, all'esperienza crescente degli operatori e all'impiego dell'ecografia 3D/4D, oggi è possibile delineare quadri fenotipici sempre più dettagliati e suggestivi, anche in caso di anomalie monogeniche specifiche. La tecnologia HDlive, insieme ai trasduttori ad alta frequenza, ha migliorato nettamente la qualità delle immagini ecografiche. Il rendering 3D HDlive calcola come la luce attraversa i tessuti, creando ombre realistiche e permettendo di orientare liberamente la fonte di luce per mettere in risalto dettagli anatomici e possibili anomalie, soprattutto del volto fetale.

È POSSIBILE, QUINDI, riconoscere dismorfismi facciali come i tags, anomalie di impianto delle orecchie e dei padiglioni auricolari, piccole malformazioni di mani e piedi, dando così origine in ambito prenatale a quella che potremmo definire una vera e propria "sindromologia fetale". La tecnologia 4D, aggiungendo la dimensione temporale alla ricostruzione volumetrica, permette un'osservazione in tempo reale dei movimenti fetali. Questo consente non solo di rilevare alterazioni strutturali, ma anche di valutare la funzione neuromuscolare, fondamentale per il sospetto di alcune condizioni genetiche. Pattern di movimento anomali, come ipomobilità persistente, movimenti poco variabili, posture fisse o rigidità, possono essere indicativi di sindromi neuromuscolari.
L'analisi 4D delle espressioni facciali (blink, suzione, movimenti oro-buccali) fornisce inoltre informazioni sulla maturazione neurologica del feto. Questa valutazione funzionale rappresenta un utile ausilio all'ecografia di riferimento e arricchisce significativamente il processo diagnostico prenatale. In conclusione, la combinazione tra fenotipizzazione ecografica dettagliata e test genetici mirati permette oggi un approccio personalizzato alla diagnosi prenatale. Ogni reperto ecografico guida le indagini molecolari e ottimizza la gestione clinica della gravidanza, rappresentando la nuova frontiera della medicina fetale, in cui tecnologia avanzata ed esperienza clinica si integrano per migliorare accuratezza diagnostica e counselling genitoriale.

TINTORETTO
Susanna e i vecchioni, 1557

BIBLIOGRAFIA

1. De Robertis V, Calì G, Corbella P, Formigoni C, Iuculano A, Nonino F, Pasquini L, Prefumo F, Sciarrone A, Stampalija T, Taddei F, Volpe N, Volpe P, Frusca T; Italian Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (SIEOG) Working Group on the Obstetric Referral Scan. Referral scan for congenital anomalies: time to agree on indications. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Nov;60(5):597-603.
2. Monaghan, K.G., Leach, N.T., Pekarek, D. *et al.* The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 22, 675–680 (2020).
3. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. N Engl J Med. 2012;367:2175–2184.
4. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, Mital S, Priest JR, Pu WT, Roberts A, Ware SM, Gelb BD, Russell MW; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Genomic and Precision Medicine. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2018 Nov 20;138(21):e653-e711.
5. Volpe, P., Marasini, M., Caruso, G., Marzullo, A., Buonadonna, A.L., Arciprete, P., Paolo, S.D., Volpe, G. and Gentile, M. (2003), 22q11 deletions in fetuses with malformations of the outflow tracts or interruption of the aortic arch: impact of additional ultrasound signs. Prenat. Diagn., 23: 752-757.
6. Committee Opinion No. 682 Summary: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. Obstetrics & Gynecology 128(6):p 1462-1463, December 2016.
7. Van den Veyver IB, Chandler N, Wilkins-Haug LE, Wapner RJ, Chitty LS. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 2022; 42(6): 796-803.