

5.

Anomalie della morfogenesi e cause genetiche

GAETANO BULFAMANTE, GIOACCHINO SCARANO, DANTE BARONCIANI

Il tasso di anomalie della morfogenesi rilevate negli abortivi spontanei o legalmente indotti è nettamente superiore a quello riconosciuto nella natimortalità, anche se quest'ultimo è verosimilmente sottostimato per l'incostante utilizzo del riscontro diagnostico autoptico perinatale.

Le anomalie della morfogenesi possono presentarsi nell'ambito della natimortalità poiché non sono state riconosciute durante la gravidanza o perché, seppure note, non hanno portato alla decisione di interruzione della gravidanza. L'indagine ecografica anche di miglior livello è attualmente ben lontana dal riconoscere tutti i casi e le tipologie di malformazioni¹ e, per di più, in Italia le maglie dello screening ecografico in gravidanza sono ancora «larghe», particolarmente nelle aree non urbane e tra le categorie sociali meno abbienti e/o di basso livello culturale.

L'analisi condotta dalla SIEOG e pubblicata nel 2006 relativa a sei diversi studi ecografici internazionali² ha rilevato una sensibilità dello screening ecografico delle malformazioni fetali condotto nella parte intermedia della gravidanza (entro la 26⁺⁰ settimana di gestazione) variabile tra il 37,8% e il 61,4% dei casi, sensibilità molto influenzata dall'apparato indagato e dalla tipologia della malformazione ricercata. Il riconoscimento di malformazioni del sistema nervoso centrale varia tra il 68,6% e il 92,1% dei casi, mentre quello delle malformazioni scheletriche si assesta tra il 18,2% e il 53% dei casi e quello delle malformazioni cardiache tra il 5,9% e il 38,8% (ma questo «buon» valore è riferito solo al riconoscimento delle malformazioni maggiori).

Il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 9 luglio 1999 (G.U. serie generale 170 del 22.7.1999), indicando l'obbligatorietà dell'autopsia per riscontro diagnostico in tutti i «nati morti», riconosce e sottolinea l'importanza dell'esatta definizione del numero e delle tipologie delle malformazioni (il termine utilizzato dalla legge è generico e va inteso come indicativo della complessità delle «anomalie della morfogenesi») nella natimortalità. Il raggiungimento di questo obiettivo appare oggi ancora più di rilievo, poiché la tendenza a includere nella natimortalità non solo i casi di decesso intrauterino avvenuti dopo il 180° giorno di gravidanza ma, secondo la proposta della WHO, tutti quelli coinvolgenti feti di peso superiore ai 500 grammi (peso mediamente raggiunto dal feto alla 24⁺⁰ settimana di gestazione ma riscontrabile già alla 22⁺⁰ settimana),³ incrementerà l'incidenza delle anomalie della morfogenesi nella natimortalità.

Le anomalie della morfogenesi possono avere un ruolo eziopatogenetico nel decesso intrauterino del feto o essere, al contrario, fattori casualmente associati a questo evento.

Una malformazione vascolare endocranica può risultare fatale al momento del parto vaginale, una malformazione polmonare dislocante massivamente il mediastino può portare ad

arresto cardiaco o a quadri idropici fatali per il paziente, un feto affetto da sindrome di Edwards (conseguente a trisomia del cromosoma 18) può, invece, decedere a causa di un'infezione batterica materno-fetale. Risultano nuovamente cruciali, per la definizione gerarchica del ruolo svolto dalla patologia malformativa nel decesso, la diagnostica anatomo-patologica (riscontro diagnostico autoptico ed esame della placenta) e il confronto multidisciplinare (ricostruzione epicritica degli eventi e attività di audit).

Nei successivi paragrafi verranno focalizzati alcuni «punti critici» di questa diagnostica, che, inusuale per la maggioranza dei medici, finisce con il generare dubbi, paure e procedure improvvisate che complicano la già oggettiva difficoltà della materia.

Definizione delle anomalie della morfogenesi

Sebbene la modificazione addominale prodotta dall'ascite marcata possa risultare «mostruosa», nessun medico incorrerebbe nell'errore di identificare questa condizione come una «malformazione». Al contrario, non è inconsueto imbattersi in casi di assenza di un segmento di arto da «distruzione» o di piede torto da «distorsione» o di idrope fetale grave definiti come «malformazioni».

Bisogna aver chiaro che non tutte le anomalie strutturali congenite che coinvolgono un organo o una parte corporea sono «malformazioni».

I termini «malformazione», «deformazione» e «distruzione» non sono sinonimi e queste condizioni vanno distinte nella diagnostica differenziale di ogni singolo caso, per fornire elementi utili alla corretta ricostruzione dell'eziopatogenesi del difetto.

Malformazione in senso generale è un'alterazione dell'embriogenesi che produce un difetto (congenito) strutturale di un organo o di una parte/regione del corpo, conseguente al fallimento del «progetto costitutivo» dello stesso. È, pertanto, il risultato di un processo di sviluppo intrinsecamente abnorme, conseguente all'alterata espressione di uno o più geni o ad anomalie strutturali o numeriche dei cromosomi o all'effetto di agenti ambientali (teratogeni chimici, fisici, infettivi, ecc.) capaci di agire sia sui geni che sulle proteine. Nella maggior parte dei casi le malformazioni si realizzano nelle prime otto settimane di sviluppo (dieci di amenorrea o «settimane di gestazione»). Quelle a genesi nel periodo blastogenetico (prime quattro settimane di sviluppo) sono generalmente più complesse e gravi e coinvolgono differenti parti dell'organismo in formazione. Quelle a genesi nel periodo organogenetico (quinta-ottava settimana di sviluppo) più frequentemente coinvolgono singole strutture.

Più precisamente questa entità nosologica andrebbe suddivisa in:

- *Difetto di campo di sviluppo* (DCS). I «campi di sviluppo» sono parti dell'embrione che reagiscono come un'unità in risposta a normali fattori induttivi o a fattori teratogeni o mutageni. I DCS sono caratterizzati dalla presenza di uno o più difetti di sviluppo, tra loro correlati in un organo o regione corporea, sviluppatasi contemporaneamente e derivanti da una stessa causa (ad esempio, complesso di Pierre Robin). Il difetto può coinvolgere un solo campo di sviluppo (difetto monotopico) o coinvolgere più campi ma tutti in un unico momento dello sviluppo dell'embrione (difetto politopico).
- *Malformazione*. Difetto strutturale primario risultante da un errore localizzato nella morfogenesi.
- *Sindrome malformativa*. Un insieme non casuale, ripetitivo e riconoscibile di malformazioni presumibilmente aventi la stessa eziologia (ad esempio, sindrome di Patau).

- *Associazione.* Un'associazione non casuale di difetti della morfogenesi attualmente non considerati «sindrome malformativa» o «sequenza malformativa» (ad esempio, associazione CHARGE). Attualmente si ritiene che molte «associazioni» siano DCS di tipo politopico.

Nella natimortalità il tasso di malformazioni maggiori riportato nelle diverse casistiche varia dal 4% al 26%, mentre quello delle sindromi malformative da difetti cromosomici varia dal 5% al 10%.⁴

- *Deformazione.* È definita dalla modificazione della struttura o della forma di una parte anatomica (organo o sua parte o regione corporea) precedentemente normoconformata (ad esempio, torcicollo congenito o artrogriposi).
- *Distruzione.* È un'anomalia della struttura o della forma causata da una noxa distruttiva estrinseca su (o interferente con) un concepito o un processo di sviluppo in origine normale (ad esempio, distruzioni da infezioni del gruppo TORCH, embriopatia da talidomide, distruzioni vascolari). Le noxe capaci di produrre distruzioni interagenti sulla morfogenesi di un embrione o di un feto sono molteplici e includono, ad esempio, radiazioni, ipertermia, farmaci teratogeni, patologie vascolari, briglie amniotiche. Possono interessare organi o parti d'organo, come regioni anatomiche complesse di differente estensione.
- *Displasia.* È caratterizzata dalla presenza di anomalia istogenetica (dell'organizzazione tissutale) a livello del tessuto connettivo, osseo, cutaneo o dei vasi ematici (ad esempio, neurofibromatosi o sindrome di Marfan).
- *Sequenza.* È definita da un insieme di anomalie (malformative e non malformative) derivate da una singolo difetto, considerato quello originante gli altri. Nella sequenza sono noti la causa (che è eterogenea), la patogenesi (che è uniforme) e il fenotipo (che è variabile). Un esempio tipico di sequenza è quella di Potter. Essa ha causa eterogenea, poiché può prendere origine da differenti tipi di malformazione (agenesia renale bilaterale o ostruzione uretrale) come da condizioni non malformative (perdita cronica di liquido amniotico), ha patogenesi unica (oligoidramnios) e fenotipo variabile (differenti effetti da compressione del feto, come alterazioni del viso, anomala postura delle mani e dei piedi e/o amios nodosum e/o ipoplasia polmonare).

Brutto o dismorfico? Una diagnostica tra impressioni soggettive e criteri scientifici

La clinica pediatrica e la genetica clinica hanno dimostrato, ormai da decenni, che i soggetti affetti da sindromi malformative (particolarmente se mendeliane o da anomalia cromosomica) hanno facies e, talora, atteggiamenti corporali, se non patognomonic, almeno indicativi per l'orientamento diagnostico.

Recentemente la necessità di una diagnostica prenatale (sia ecografica che autoptica) sempre più precisa ha portato al tentativo di trasferire sul feto l'esperienza maturata sul neonato e sul bambino. Le difficoltà si sono dimostrate, tuttavia, di assoluto rilievo anche in mani particolarmente esperte, per diversi motivi.

Innanzitutto il quadro fenotipico prenatale e postnatale di molte sindromi malformative non è sovrapponibile e il know-how pediatrico non è direttamente trasferibile in ambito prenatale. Nel feto il limite tra caratteri somatici normali e patologici è spesso assai sfumato e inoltre il parto vaginale prematuro (soprattutto nel caso degli aborti legali correlati con difetti del-

la morfogenesi), la macerazione postmortale da ritenzione in utero o il ritardo nell'espletamento dell'autopsia incidono marcatamente sulle caratteristiche fenotipiche del paziente. In queste condizioni la forma e i diametri cranici e le caratteristiche del viso (soprattutto relativamente alle palpebre, al naso e ai padiglioni auricolari) possono essere significativamente alterati, come la postura delle mani e dei piedi o delle dita possono indurre a errori diagnostici. Il rilassamento postmortale, la macerazione cutanea e la redistribuzione da decubito dei liquidi corporei possono «cancellare» i dermatoglifi palmari e plantari o gli edemi cutanei localizzati o altre anomalie cutanee (discromie, ittiosi, teleangectasie, ecc.). Per ultimo, in Italia sono totalmente insufficienti i genetisti e gli anatomo-patologi con un valido livello di esperienza diagnostica nel settore delle anomalie della morfogenesi di feti abortiti o nati morti.

Il rischio diagnostico diventa pertanto elevato, e se il medico poco esperto può commettere grossolani errori (ritenendo «dismorfico» un feto normoconformato ma macerato o viceversa), quello esperto può scivolare sui «virtuosismi» che possono cogliere gli esperti con «ansia da prestazione»: il criterio soggettivo e la fiducia in se stessi finiscono con l'adombrare la regola, valida per tutti, della necessità dell'oggettività del rilievo scientifico-diagnostico.

Il giudizio di «feto dismorfico» deve essere oggettivizzato quanto più possibile, non basandosi su sensazioni personali ma riconoscendo specifiche malformazioni minori⁵⁻⁷ (tabella 5.1), utilizzando normogrammi relativi alle caratteristiche del viso e del cranio (come distanza tra i cantini oculari e dimensioni della fontanella cranica anteriore) e utilizzando terminologie diagnostiche chiare e condivise a livello internazionale. Nei referti diagnostici devono essere banditi i termini troppo generici perché creano confusione e non sono utili all'inquadramento diagnostico del caso (i termini «naso con struttura anomala» o «naso dismorfico» andrebbero, ad esempio, sostituiti con «ipoplasia della componente ossea della piramide nasale, associata a pinne nasali larghe e coane antiverse»).

Livelli diagnostici: equilibrio tra deontologia e responsabilità medico-legali

Le anomalie morfogenetiche possono ripetersi nelle gravidanze di una stessa coppia e in quelle dei loro familiari, e pertanto la loro corretta identificazione assume un valore di rilievo. La sensibilità sociale riguardo al diritto alla salute e a livelli di cura e di assistenza almeno sufficienti e omogenei sul territorio nazionale è nettamente aumentata rispetto all'immediato passato e il settore ostetrico non differisce dagli altri.

Pertanto il diritto di partorire un feto vivo o morto in utero vicino ai propri parenti e al proprio luogo di residenza è ancora largamente condiviso e, comunque, non è infrequente che il parto di un feto morto in utero non sia rimandabile o trasferibile a una struttura di maggior livello di competenza. Ne deriva che ogni punto nascita in Italia e ogni relativa unità di anatomia patologica possono occasionalmente essere esposti a questa diagnostica, che è per lo più impegnativa anche per chi la tratta frequentemente.

A rendere ancora più complessa la problematica diagnostica della natimortalità, soprattutto quando associata ad anomalie della morfogenesi, è l'obiettivo stesso degli accertamenti da eseguirsi dopo il parto. L'autopsia, l'esame della placenta, l'esame radiologico dello scheletro, l'eventuale RMN, le valutazioni genetiche e citogenetiche e quant'altro non sono mirate a «chiudere» la storia del paziente ma hanno un prevalente aspetto prospettico. Servono a dare informazioni sui futuri rischi riproduttivi ai genitori del feto deceduto e ai loro familiari. Questa è la profonda differenza tra l'esame autoptico per riscontro diagnostico eseguito su un adul-

Tabella 5.1

Anomalie minori

Corpo

- Diastasi dei muscoli retti addominali
- Ernia ombelicale
- Fossetta sacrale accentuata
- Ipospadi di grado lieve

Scheletro

- Cubito valgo
- Sterno prominente
- Sterno infossato
- Torace «a scudo»
- Valgismo dei ginocchi
- Varismo dei ginocchi
- Ginocchi incurvati

Cute

- Capezzolo a localizzazione atipica
- Capezzolo sovrannumerario (capezzolo accessorio)
- Emangioma (in sedi diverse dalla faccia e dal collo)
- Macchia caffelatte
- Macchia depigmentata
- Macchia mongoloide (soggetto di razza bianca)
- Nevi pigmentati

Testa

Generali

- Anomalie dello scalpo o dell'impianto dei capelli
- Fontanella sovrannumeraria
- Occipite piatto
- Sperone osseo occipitale

Naso

- Narici piccole
- Incisure delle pinne nasali
- Narici antverse

Occhi

- Coloboma
- Dystopia canthorum
- Epicanto (plica epicantica)
- Epicanto inverso
- Fissure palpebrali corte
- Ipotelorismo lieve
- Ipertelorismo lieve
- Ptosi palpebrale lieve
- Rima palpebrale mongoloide
- Rima palpebrale antimongoloide

Orecchie

- Dimensioni asimmetriche
- Escrescenze cutanee preauricolari (auricular tag)
- Forma rudimentale
- Impianto con asse angolato posteriormente
- Ipoplasia del meato uditivo esterno
- Lobulo doppio
- Orecchie piccole
- Orecchie prominenti («a sventola»)
- Perdita della piega dell'elice (elice piatto)
- Fossetta preauricolare (auricular pit)
- Trago assente

Regione orale

- Denti malformati (cuspidi accessorie o altro)
- Fissurazione labiale incompleta
- Frenulo corto
- Ipoplasia «borderline» della mandibola
- Ipoplasia dello smalto dentale
- Ugola bifida

Collo

- Collo palmato, di grado moderato (pterigium bilaterale di grado moderato)
- Cute sovrabbondante e lassa della loggia posteriore del collo
- Fistola di residuo di arco branchiale

Mani

- Clinodattilia (del 5° dito)
- Dermatoglifi anomali
- Dita corte
- Duplicazione dell'unghia del pollice
- Plica palmare singola
- Polidattilia (rudimentale)
- Unghie iperconvesse
- Unghie ipoplasiche (piccole e infossate)

Piedi

- Alluce corto
- Calcagno prominente
- Dita retroposte (4° o 5° dito)
- Incremento della distanza tra il 1° e il 2° dito (anomala spaziatura)
- Sindattilia (anche parziale, tra il 2° e il 3° dito)
- Unghie ispessite

to e quello eseguito su un caso di decesso perinatale. Nel primo caso l'indagine mira a ricostruire a posteriori la storia «medica» del paziente, fatta di malattie, stili di vita, condizioni di lavoro, ed eventualmente a rispondere a specifici quesiti clinici. I principali valori di questa autopsia sono epidemiologici, culturali, gestionali, nel complesso, quindi, prevalentemente «sociali». Tutti questi valori sussistono nell'autopsia e nelle indagini correlate eseguite sui soggetti deceduti in ambito perinatale, ma in questi casi si somma un ulteriore, importantissimo valore: quello diagnostico-predittivo, un valore che normalmente è considerato tipico della diagnostica anatomo-patologica condotta sul paziente vivo («surgical pathology» e «citologia diagnostica»). Le principali domande dei genitori dopo un decesso perinatale sono sempre due: «perché è successo?» e «accadrà ancora?».

L'adeguata risposta a queste domande coinvolge la deontologia stessa dell'intervento medico ma, inevitabilmente, innesca problematiche medico-legali, particolarmente quando il riconoscimento di un'anomalia della morfogenesi a rischio di ripetizione superiore a quello normale di popolazione incide sulle decisioni riproduttive della coppia.

I quesiti, allora, diventano: «Quale deve essere il livello di diagnosi erogata?», «Quali le procedure che garantiscano al meglio i genitori e i medici?», «Quali le terminologie diagnostiche nel referto medico, che senza essere elusive non inducano false certezze o aspettative nei genitori?».

La discussione approfondita di questi quesiti travalicherebbe le finalità del presente capitolo. Di seguito sono riportate alcune brevi note che si ritengono utili per una discussione che ci auguriamo divenga sempre più ampia e approfondita.

Livelli diagnostici

La disseminazione dei casi sul territorio nazionale è attualmente incompatibile con livelli diagnostici omogenei e ottimali, per l'elevata specializzazione e la necessità di attrezzature necessarie per la sua realizzazione. L'anatomo-patologo e l'équipe medica che devono gestire localmente il caso non possono essere chiamati all'obbligo di una diagnosi completa (definitiva), intendendo questa come la definizione epicritica dell'eziopatogenesi del decesso o, in presenza di anomalie della morfogenesi, al riconoscimento di specifiche sindromi, associazioni, displasie o sequenze.

L'équipe periferica deve impegnarsi a svolgere le analisi anatomo-patologiche e quelle correlate secondo protocolli standardizzati e a pervenire in tempi ragionevoli (la fissazione e processazione del sistema nervoso centrale per l'esame anatomo-patologico dura circa un mese e la tempistica dell'esame istologico deve considerare le caratteristiche organizzative e i carichi diagnostici complessivi delle singole strutture) alla definizione delle singole patologie presenti nel feto e nella placenta (emorragie, infarti, focolai flogistici e infettivi, versamenti nelle cavità sierose, singole malformazioni maggiori e minori, ecc.). Deve inoltre rendere disponibile il materiale raccolto e/o allestito per eventuali approfondimenti diagnostici effettuati da centri specialistici di riferimento o richiesti nell'ambito delle procedure di audit.

Va considerato un comportamento inaccettabile quello di lasciare giacere il caso per mesi senza alcuna progressione nel processo diagnostico o pervenire alla chiusura dello stesso con un referto di tipo generico o fuorviante o basato sulla descrizione delle caratteristiche auxometriche del feto.

Il paziente e la sua famiglia hanno il diritto alla diagnosi, basato, come in ogni altro settore della medicina, sui livelli della «media comune» del sapere. Questa, nel caso della patologia feto-placentare, è, a nostro avviso, riferita al riconoscimento delle singole patologie non malformative d'organo e della generica presenza di quadri malformativi a carico di singoli orga-

ni o segmenti corporei. Ottenuti questi livelli diagnostici «di base», i genitori del feto hanno diritto di ottenere anche il miglior livello diagnostico possibile, ma devono essere coscienti che:

- poiché hanno liberamente deciso di partorire in un centro periferico, queste ulteriori indagini saranno differite e richiederanno tempi aggiuntivi, talora di rilievo;
- l'esecuzione di ulteriori indagini non potrà avvenire in alcuni casi «automaticamente» ma richiederà un loro consenso informato ed eventualmente l'esecuzione su loro stessi di alcune indagini mediche;
- non può esservi alcuna certezza nel «buon esito» delle successive indagini (sicuro accertamento dell'eziopatogenesi del decesso e/o esatta definizione del rischio riproduttivo della coppia sulla base della certa identificazione dell'anomalia della morfogenesi rilevata), poiché le attuali conoscenze in patologia prenatale sono limitate e molte patologie congenite presentano quadri aspecifici e/o mal riconoscibili.

Procedure di garanzia

Ogni centro (unità di «punto nascita» e unità «anatomo-patologica») deve applicare procedure definite e dichiarate ed entrare in una «rete» diagnostica.

Le procedure devono essere realisticamente applicabili dal singolo centro e devono, pertanto, corrispondere al livello di appartenenza dello stesso (definibile sulla base del numero di parti eseguiti annualmente e sulla tipologia di gravidanze monitorate).

La logica delle procedure non è basata sul tentativo di portare ogni centro alla corretta diagnosi finale di tutti i casi, ma di realizzare:

1. la corretta documentazione del caso;
2. l'adeguata raccolta dei campioni utili alla diagnosi;
3. l'esatto svolgimento delle procedure autoptiche e di campionamento degli organi.

I centri devono identificare una rete di «consulenti» e di «laboratori di riferimento» ove non siano in grado di erogare direttamente talune indagini o completi livelli diagnostici. Possibilmente dovrebbero aderire a reti locali (almeno regionali) capaci di garantire entrambi questi livelli di operatività, nonché protocolli operativi comuni.

Particolarmente importante risulta, nell'ambito della diagnostica prenatale, l'identificazione di laboratori di sicuro affidamento per lo svolgimento di indagini di patologia molecolare, citogenetiche o biochimiche. Attualmente le competenze risultano molto frammentate sul territorio e talora appaiono poco verificabili le attribuzioni su cui si basa l'«affidabilità» del laboratorio (criterio che, a nostro avviso, non può essere quello dell'«assenza di alternative»). La definizione di una rete regionale potrebbe facilitare l'identificazione di validi centri di riferimento, testati sulla base di verificati criteri di efficienza, economicità e «chiara fama» scientifico-diaagnostica.

Queste norme rappresentano una garanzia sia per gli operatori sanitari (che non hanno l'obbligo di essere esperti al massimo livello in tutto, e tanto meno in cose che vedono solo occasionalmente, ma che non devono, con il loro operato, limitare o impedire il diritto del paziente al miglior livello diagnostico possibile), che per i genitori del feto e i loro familiari (che pur annullando o minimizzando le necessità di spostamento dalla loro zona di residenza, possono disporre di livelli diagnostici di alto livello).

Terminologie diagnostiche nel referto medico

La diagnosi anatomico-patologica nel settore delle anomalie della morfogenesi difficilmente può giungere a una diagnosi di certezza senza l'ausilio di indagini accessorie (radiologiche, citogenetiche, di patologia molecolare).

Le singole malformazioni, anche le più rare, possono essere correttamente riconosciute ma, nel feto, la corretta identificazione delle sindromi malformative o delle displasie è talora impossibile e, comunque, non può considerarsi definitiva senza dati citogenetici o biomolecolari.

Purtroppo la definizione del cariotipo condotta su tessuti fetali autoptici (incluso il sangue del cordone ombelicale prelevato al momento del parto) spesso fallisce, perché per l'indagine citogenetica servono cellule vive e non inquinate da elevate cariche di microrganismi. Nel campo delle patologie correlate ad alterazioni di singoli geni i problemi non sono minori. La fissazione dei tessuti in formalina per più di 12-24 ore rischia di danneggiare irrimediabilmente il DNA e non sempre si dispone di tessuti congelati. Inoltre attualmente è impensabile cercare nel DNA di un soggetto tutte le mutazioni correlate con patologie malformative e congenite (è indispensabile restringere il campo sulla base dei dati anatomico-patologici) e, al contrario, non sono note le alterazioni geniche correlate con molte anomalie della morfogenesi.

Nei feti con sospetto di sindromi malformative o di displasie non associate al dato di cariotipo patologico o a quello di alterazione genica nota o a quello anamnestico di presenza nella famiglia di una sindrome nota coincidente con il quadro morfologico attualmente rilevato, appare prudente, e corretto, utilizzare nel referto anatomico-patologico autoptico formule indicative ma non conclusive, come: «Quadro morfologico sospetto per...» o «altamente suggestivo per...».

Nel referto va chiaramente indicato se si ritenga utile l'espletamento di ulteriori indagini, se queste sono già state attivate presso laboratori di riferimento, se si sono utilizzati consulenti esterni per la diagnostica. Il referto diagnostico dei casi con sospetto di sindromi malformative o di displasie dovrebbe sempre contenere l'indicazione all'espletamento di una valutazione di genetica medica, al fine di valutare l'albero genealogico e il rischio riproduttivo della coppia.

Un particolare aspetto della refertazione diagnostica autoptica fetale è costituito dai casi in cui il riscontro diagnostico non abbia evidenziato i quadri malformativi o patologici riconosciuti dall'esame ecografico intrauterino o non confermi dati citogenetico o genetici.

Pur senza nulla concedere alla copertura di eventuali errori commessi da altri professionisti, l'anatomico-patologo deve porre molta attenzione a non formulare un referto diagnostico che possa indurre all'ipotesi di sua imperizia (non è stato capace di rilevare la patologia), imprudenza (non ha valutato le possibili ricadute sui genitori e sui colleghi di una formulazione diagnostica capace di indurre errate interpretazioni per sua cripticità o incompletezza) o negligenza (ha dimostrato disinteresse al caso non preoccupandosi di approfondire le proprie indagini, colloquiando con il clinico o consultando persone più esperte). I casi di discrepanza diagnostica anatomico-clinica vanno discussi e motivati nel referto, indicando se si ritiene possibile che le modificazioni postmortalì a carico del feto abbiano potuto rendere la patologia non più rilevabile o se il tipo di anomalia non sia oggettivamente dimostrabile dall'indagine autoptica (piccolissimi difetti dei setti cardiaci, i rigurgiti valvolari o le stenosi vascolari sono ben dimostrabili con la tecnica ultrasonografica del color Doppler, ma risultano quasi sempre invisibili per l'anatomico-patologo, particolarmente se al momento dell'esecuzione dell'autopsia non era già a conoscenza della problematica). Allo stesso modo devono essere commentati i casi in cui il fenotipo del feto appare «normale» pur essendo questo portatore di anomalia cariotipica o genetica. La trisomia del cromosoma 21, particolarmente nei feti di età gestazionale inferiore ai 180 giorni di gravidanza, può essere compatibile con una facies e un fenoti-

po «senza alterazioni di rilievo» e, in mani non particolarmente esperte, le malformazioni degli organi interni possono sfuggire se prima dell'indagine autoptica non vi è stato un colloquio con l'ecografista. Inoltre una delle più importanti alterazioni della morfogenesi nella sindrome di Down, l'incompleta migrazione neuronale con conseguente difettivo processo di corticizzazione cerebrale, è difficilmente valutabile prima delle 28-30 settimane di gestazione, poiché il normale processo di migrazione glio-neuronale dall'area della matrice germinale alla corteccia non è ancora completato. Un'altra possibile causa di apparente discrepanza tra dato anatomo-patologico e citogenetica/genetica sono le sindromi a pattern fenotipico variabile (anche in età pediatrica il fenotipo della malattia può essere molto sfumato) o quelle a fenotipo evolutivo nel tempo (diverse sindromi malformative e displasie scheletriche possono manifestare il loro pattern diagnostico solo in epoca pediatrica, talora avanzata). Non basta (anzi è pericoloso e sbagliato) scrivere in questi casi «feto normoconformato» o «feto senza alterazioni di rilievo»; appare doveroso scrivere, ad esempio, «feto senza alterazioni di rilievo. L'assenza di malformazioni minori o maggiori evidenziabili all'esame autoptico non appare tuttavia incompatibile con i dati delle indagini prenatali, poiché...».

Tipologia e algoritmo delle indagini post-partum sul «nato morto»

Potenzialmente ogni feto «nato morto» può essere affetto da anomalie della morfogenesi, sia isolate che sindromiche. Se il dato è noto o sospettato sulla base di precedenti indagini, ci si dovrà preoccupare di definire il pattern completo delle alterazioni e provvedere a completare le indagini utili alla diagnostica finale. Se non esistono dati o anche se precedenti indagini ecografiche o citogenetiche non hanno rilevato anomalie di questo tipo, l'anatomo-patologo non dovrà escludere questa possibilità fino a quando non l'avrà adeguatamente verificata.

Il punto delicato delle procedure è rappresentato dal fatto che molte delle indagini da attivarsi in presenza di anomalie della morfogenesi sono impegnative e costose; è quindi bene riservarle ai casi che ne necessitino.

L'anatomo-patologo dovrà quindi cercare già al momento dell'esame esterno del cadavere eventuali malformazioni minori che pongano il sospetto di alterazioni più gravi e che lo guidino nella ricerca di anomalie a carico degli organi interni e giustifichino, ad esempio, un esame radiologico dello scheletro più approfondito o un'indagine di RMN o prelievi tissutali per indagini di genetica o citogenetica molecolare (vedi capitolo 2, relativo al protocollo diagnostico).

L'autopsia

Nonostante i limiti precedentemente indicati, ancora oggi l'autopsia per riscontro diagnostico rimane lo strumento migliore per l'individuazione delle patologie feto-placentari, comprese le anomalie della morfogenesi. Il riscontro diagnostico autoptico va quindi eseguito con metodo e attenzione, anche per la sua caratteristica di «accertamento unico e irripetibile». È, pertanto, un'occasione che non va persa e che deve essere sfruttata al meglio.

Le sue modalità operative e i protocolli di riferimento sono riportati nella sezione on-line (www.saperidoc.it) di questo manuale. Ora vogliamo solo focalizzare alcuni aspetti generali di questa indagine che, se non compresi, possono vanificare molte opportunità.

L'esame esterno del cadavere è una parte intrinseca dell'esame autoptico, da sempre. Appaiono, pertanto, quanto meno oziosi i tentativi condotti da alcuni genetisti di differenziare questa fase dell'esame del feto dall'indagine degli organi interni e dall'indagine istologica, indagini che sarebbero identificate come l'«autopsia vera e propria».

Il problema non è la contesa di settori di intervento tra differenti figure specialistiche ma l'oggettiva scarsità in Italia di medici «dismorfologi» (siano essi anatomo-patologi, genetisti o pediatri). Il contenzioso su «chi fa che cosa» è inutile e dannoso; il problema è far sì che «quanto va fatto sia fatto», sempre (cioè di giorno e di notte, poiché il parto spesso non è programmabile). Ne deriva che in ogni punto nascita va definita la procedura più semplice e più realizzabile, che permetta di effettuare quanto richiesto dalle procedure presentate nel presente capitolo, anche perché sarà rarissimo disporre di un medico veramente esperto in dismorfologia. Le prime fotografie e i primi rilievi li farà il personale presente al momento del parto, indipendentemente dal suo profilo specialistico, nell'interesse prevalente della diagnostica e del paziente.

Ogni autopsia, atto clinico in sé e non indagine di laboratorio, inizia con l'acquisizione da parte dell'anatomo-patologo delle informazioni relative alla gravidanza. Segue l'indagine esterna del cadavere e la documentazione fotografica delle caratteristiche rilevate. Si passa poi all'indagine delle cavità corporee (tutte) e degli organi contenuti (tutti), al campionamento degli stessi, e all'indagine istologica.

L'autopsia feto-neonatale conseguente a morte spontanea (autopsia perinatale per riscontro diagnostico) deve sempre prevedere la possibilità che il paziente possa essere portatore di un'anomalia della morfogenesi, anche quando non vi siano precedenti evidenze ecografiche di questo o dati citogenetici/genetici/anamnestici che supportino questa ipotesi.

Il rischio in questa diagnostica è di applicare cliché che identificano le «malformazioni» come una problematica dell'abortività. Troppo spesso l'attenzione medica di fronte a un «nato morto» si focalizza sulla ricerca di eziopatogenesi materne o placentari o fetali «non malformative» (come scompenso cardiaco, infezioni, difetti di crescita), scotomizzando la possibilità di presenza di anomalie della morfogenesi e il ruolo che queste possono avere nella natimortalità.

L'utilizzo di protocolli procedurali minimizza la possibilità di errori che inficino definitivamente le possibilità diagnostiche, impedendo anche la realizzazione di consulti diagnostici successivi. La condivisione, all'interno di una rete diagnostico-assistenziale sul territorio (possibilmente a livello regionale), di protocolli e di «centri esperti» per l'espletamento di consulti diagnostici o di indagini di laboratorio sofisticate rappresenta anche una garanzia di qualità e una modalità corretta di «condivisione del rischio», che in questa tipologia di patologia è elevato.

Ogni autopsia per riscontro diagnostico che abbia identificato o sospettato la presenza di anomalie della morfogenesi, prima di accedere alla fase di audit, dovrebbe prevedere una discussione del caso tra l'anatomo-patologo e il genetista medico, o in sede locale o nel contesto gerarchico della rete diagnostico-assistenziale di riferimento.

Questa fase è cruciale per preparare adeguatamente e ottimizzare l'incontro con i genitori che dovrebbe concludere l'iter diagnostico di ogni «morte perinatale», focalizzato a spiegare loro l'eziopatogenesi di quanto accaduto e il rischio riproduttivo futuro.

Per quanto riguarda l'applicazione del protocollo diagnostico e la compilazione della cartella clinica (vedi capitoli 2 e 3) è opportuno specificare la tempistica delle indagini:

Al momento dell'arrivo della placenta in anatomia patologica

1. Congelamento in azoto liquido e conservazione alla temperatura di almeno -40°C di un frammento di cordone ombelicale della lunghezza di almeno 1 cm (solo se non eseguito prelievo di sangue dal cordone ombelicale, quando evidenziati o noti «dimorfismi» o altre anomalie della morfogenesi – minori o maggiori – a causa non definita o associati a cariotipo diploide; prelievo possibile solamente su materiale non fissato; da effettuare entro 12 ore dal parto o entro alcuni giorni se la placenta è stata mantenuta in frigorifero a $4-6^{\circ}\text{C}$).
2. Congelamento in azoto liquido e conservazione alla temperatura di almeno -40°C di mul-

tipli frammenti di cotiledoni placentari (solo nel sospetto di disomia uniparentale o di mosaicismo cariotipico confinato alla placenta; da effettuare entro 12 ore dal parto o entro alcuni giorni se la placenta è stata mantenuta in frigorifero a 4-6 °C).

3. Esame macroscopico e istologico completo della placenta (sempre, secondo procedura standardizzata e, possibilmente, condivisa con la rete diagnostico-assistenziale di afferenza).

Fase dell'autopsia per riscontro diagnostico

1. Esame radiologico dello scheletro (standard: possibilmente sempre; approfondito: solo se evidenziati o noti «dimorfismi» o altre anomalie della morfogenesi – minori o maggiori – prima della dissezione del cadavere).
2. Fotografie standard e particolareggiate del feto (sempre; secondo procedura standardizzata e, possibilmente, condivisa con la rete diagnostico/assistenziale di afferenza; prima e durante la dissezione del cadavere).
3. Valutazioni auxometriche del feto, accurato esame esterno e interno del cadavere e di tutti i visceri (compreso il sistema nervoso centrale), campionamento di tutti i visceri e le strutture anatomiche ritenute di ulteriore interesse, esame istologico dei campioni (sempre; secondo procedura standardizzata e, possibilmente, condivisa con la rete diagnostico-assistenziale di afferenza; il prima possibile dopo il parto).
4. Prelievo di derma cutaneo o sangue intracardiaco per indagini genetiche o citogenetiche (solo se non eseguiti prelievi o di sangue dal cordone ombelicale o di cordone ombelicale, quando evidenziati o noti «dimorfismi» o altre anomalie della morfogenesi – minori o maggiori – a causa non definita o associati a cariotipo diploide; prelievo possibile solamente su materiale non fissato; prelievo inutile ai fini citogenetici dopo 48 ore dal parto anche se il feto è stato mantenuto in frigorifero a 4-6 °C; per diagnostica genetica sul DNA è possibile «tentare» il prelievo anche dopo alcuni giorni dal parto).
5. Diagnosi e refertazione (sempre, anche solo parziale e/o di sospetto se nell'impossibilità di disporre di dati citogenetici o genetici o biochimici indispensabili; secondo nomenclatore delle patologie riconosciuto e, possibilmente, condiviso con la rete diagnostico-assistenziale di afferenza; possibilmente entro due mesi dal parto).

Documentazione fotografica

La documentazione fotografica degli aspetti esterni del cadavere e di quelli interni deve essere considerata una fase cruciale dell'autopsia per riscontro diagnostico. Essa è indispensabile, indipendentemente dal livello di esperienza dell'anatomo-patologo, poiché, essendo l'autopsia un atto «unico e irripetibile», rappresenta l'unica forma oggettiva di conservazione nel tempo degli aspetti morfologici macroscopici del feto. Ha valore medico-legale, di garanzia procedurale nell'ambito dei «sistemi di qualità» e permette la rivalutazione «dismorfologica» nel tempo, quando pertanto si sono raccolte molte più informazioni di quanto sia possibile fare al tavolo anatomico. Appare, inoltre, indispensabile per garantire la fattibilità di un consulto diagnostico, quando il personale medico coinvolto nella diagnostica non abbia specifiche competenze in campo «dismorfologico». L'effettuazione della fotografia per tutti i feti permette, nell'esperienza del Wisconsin Stillbirth Service Program,⁸ di evidenziare anomalie in circa un terzo dei feti e risulta importante ai fini diagnostici nel 5% dei casi.

La documentazione fotografica andrebbe eseguita in due momenti: subito dopo il parto (immagini standard; vedi sezione on-line di questo manuale, www.saperidoc.it) e al momento dell'autopsia per riscontro diagnostico (immagini standard e immagini particolareggiate; vedi sezione on-line di questo manuale, www.saperidoc.it). Questa ripetizione ha precise ragioni: i

colori e determinate caratteristiche esterne del cadavere si modificano nel tempo e, spesso, l'esecuzione dell'autopsia viene differita di molte ore se non di giorni. In molte regioni italiane, inoltre, i feti possono pervenire ai servizi di anatomia patologica immersi in liquido di fissazione (per lo più formalina). Tutti questi elementi (rilassamento dei tessuti cutaneo-muscolari, redistribuzione posturale dei liquidi corporei, deformazioni ed edemi facciali derivanti dal parto vaginale, stiramento dei tessuti molli del viso da fissazione, ecc.) possono produrre «falsi positivi» e «falsi negativi» dismorfológicos. È quindi importante poter confrontare l'aspetto che il feto presentava subito dopo la nascita con quello rilevato al momento del riscontro diagnostico per non incorrere in grossolani errori.

Indagine radiologica dello scheletro

Questa indagine andrebbe sempre eseguita sui «nati morti», anche in assenza di sospetti di anomalie della morfogenesi, poiché è utile per la definizione della maturazione raggiunta dal feto al momento del decesso (dato di rilievo non indifferente nei casi di prolungata ritenzione intrauterina o di epoca gestazionale al parto) e per la valutazione di eventuali traumatismi perinatali da parto distocico (distocia di spalla, applicazione di forcipe, ecc.). Va considerata comunque irrinunciabile in presenza di validi elementi di sospetto o nella certezza di anomalie della morfogenesi, anche se questa indagine talora non è semplice da ottenere (per complessità organizzative di attuazione e per questioni di costo e di attribuzione di centro di costo). In un'ottica «strettamente» focalizzata sulle anomalie della morfogenesi è lecito porre in dubbio il reale contributo diagnostico dei segni radiologici ricercati in tutti i casi di «natimortalità». ⁹ Sebbene sia difficile valutare in modo appropriato sensibilità e specificità dell'esame, si può stimare che, in una popolazione non selezionata, l'effettuazione della radiografia comporti l'acquisizione di informazioni rilevanti, ai fini della diagnosi, in circa il 10% dei casi e risulti di fondamentale importanza nello 0,9%. ¹⁰ Se si opera una politica selettiva, effettuando l'esame solo nel caso di segni «dismorfológicos», si può ridurre il numero di esami (a circa il 12% dei nati morti) mentre aumenta il peso del contributo alla diagnosi (circa nel 40% dei casi). ¹¹ Va peraltro considerato che questa indagine andrebbe comunque eseguita nei casi in cui non sia possibile effettuare un'autopsia per riscontro diagnostico e quando i medici a cui è affidata la diagnostica del caso non si ritengano sicuri dei propri livelli diagnostici e sappiano di voler richiedere una successiva consulenza diagnostica. Per suggerimenti sulle modalità di esecuzione dei radiogrammi scheletrici sul feto e sui criteri interpretativi dei quadri rilevati si rimanda alla sezione on-line del manuale (www.saperidoc.it).

Le anomalie genetiche e citogenetiche

Un'eziologia genetica è alla base di una discreta proporzione di nati morti.

Una definizione precisa da un punto di vista quantitativo è ancor oggi pressoché impossibile a causa di diversi fattori:

- l'esistenza di una malattia genetica o di un difetto congenito non rappresenta di per sé la prova di un nesso causale con la natimortalità;
- è ancora molto modesta la percentuale di casi di nati morti per i quali è possibile percorrere l'intero iter diagnostico necessario. Lo stesso studio del cariotipo in un elevato numero di casi (fino al 50%) non produce un risultato a causa del fallimento delle colture cellulari;

- è verosimile che questo comporti una sottostima delle anomalie cromosomiche nei nati morti, identificata soltanto in circa il 6-12% dei casi.

Ulteriori difficoltà nel definire il peso delle malattie genetiche e dei difetti congeniti, nell'analisi delle cause di natimortalità, sono da ascrivere a:

- la diversa definizione, in ambito internazionale, del nato morto (rispetto all'aborto spontaneo);
- il ruolo assunto dall'interruzione volontaria di gravidanza. A tal proposito è necessario sottolineare che, grazie ai progressi registrati nel campo dell'indagine ecografica, l'interruzione volontaria di gravidanza può avvenire molto prima dell'evento morte.

Anomalie cromosomiche

A fronte della presenza di un'anomalia cromosomica nel 6‰ dei nati vivi (2‰ riarrangiamenti cromosomici bilanciati, 2,5‰ anomalie cromosomiche e 1,5‰ anomalie autosomiche clinicamente significative), la prevalenza di un'*anomalia cromosomica* in caso di nato morto è pari al 6-12%.¹² Le anomalie più frequenti, a differenza di quanto osservato nel caso delle perdite fetali precoci in cui si rileva una elevata percentuale di aneuploidie, sono rappresentate, come nel periodo neonatale, dalle trisomie. Secondo i dati del programma di sorveglianza sviluppato nel Wisconsin¹³ (pubblicati nel 1994), la trisomia 21 costituisce il 23% delle diagnosi, la trisomia 18 il 21% e la trisomia 13 l'8%. Secondo lo stesso studio il 23% delle anomalie è rappresentato dalla monosomia del cromosoma X, mentre le traslocazioni non bilanciate, le delezioni e i cromosomi marker avrebbero nel complesso una frequenza inferiore all'1%. Uno studio¹⁴ relativo alle donne che continuano la gravidanza dopo una diagnosi prenatale di trisomia 18 o 21 evidenzia che le perdite fetali rappresentano il 32,1% nel caso della trisomia 18 (a una media di età gestazionale di $32,1 \pm 1,2$ settimane) e del 10,2% nel caso di trisomia 21 (e.g. media di $28,9 \pm 1,3$ settimane). Circa un terzo (37,1%) delle perdite fetali per trisomia 21 si verifica prima delle 24 settimane, mentre ciò si verifica solo nel 14,8% dei casi di trisomia 18.

È opportuno riportare come contributo significativo anche i dati relativi a un programma di sorveglianza italiano dei difetti congeniti. Il Registro campano dei difetti congeniti sorveglia in media circa 60.000 nati all'anno e, oltre a raccogliere informazioni sui nati, vivi e morti, con difetti congeniti o sindromi genetiche, sorveglia con grande attenzione le interruzioni volontarie di gravidanza successive alla diagnosi prenatale, ecografica o successiva a indagini citogenetiche e/o molecolari.

I dati relativi all'anno 2003 evidenziano che il 60% dei casi di sindrome di Down, di trisomia 13 e 18, è costituito da interruzioni volontarie della gravidanza. La frequenza di nati morti relativa alle stesse anomalie è dell'1-2% circa.

Nella tabella 5.2 sono riportati i segni clinici caratterizzanti il fenotipo e alcune malformazioni interne associate alle diverse sindromi. È necessario, però, sottolineare in special modo per la monosomia del cromosoma X e la trisomia 21 che è relativamente frequente l'assenza di segni o marker ecografici o l'assenza di malformazioni associate alla diagnosi ecografica in epoca prenatale.

Difetti congeniti

Malformazioni congenite isolate (40%) o multiple (40%) o deformazioni o displasie (20%) sono identificate in circa il 25-35% dei nati morti, in seguito all'esame autoptico. Un'anomalia cromosomica è presente nel 25% di questi casi. Nella maggior parte del restante 75% è ve-

Tabella 5.2

Segni clinici caratterizzanti il fenotipo e alcune malformazioni interne associate alle diverse sindromi

Anomalia	Principali segni clinici ed eventuali accertamenti diagnostici ¹⁵
Monosomia X	Importante igroma cistico nucale e edema sottocutaneo al dorso delle mani e dei piedi. Presenza di coartazione aortica e malformazioni renali
Trisomia 21	Clinodattilia, solco palmare unico, fessure palpebrali up-slanting Utile la radiografia della mano per confermare la clinodattilia del V dito dovuta ad aplasia o ipoplasia della falange media Le malformazioni cardiache sono presenti nel 40% dei casi (canale atrioventricolare e difetti settali atriali e ventricolari)
Trisomia 18	Sovrapposizione del II dito sul III e del V dito sul IV; tallone prominente (piede a piccozza), labio-palatoschisi, difetti della parete addominale, anomalie anogenitali. Frequente un marcato ritardo di crescita intrauterino Presenti anomalie cardiache (difetti setto ventricolare, displasia polivalvolare) e ipoplasia polmonare
Trisomia 13	Ciclopia (rara), polidattilia post-assiale, difetto del tubo neurale, difetti dello scalpo Presenza di malformazioni cardiache e urinarie
Triploidie	Quando è di origine paterna può essere presente microcefalia, la crescita fetale è normale. La placenta è larga e cistica Quando è di origine materna si può osservare relativa macrocefalia con difetto di crescita intrauterino. La placenta è piccola, non cistica In entrambi i casi vi può essere sindattilia (mani e piedi) e malformazioni interne a livello cardiaco, renale, degli organi genitali

rosimile che la causa genetica non sia identificata a causa delle difficoltà di procedere a indagini genetiche e citogenetiche.

Malattie geniche a trasmissione mendeliana

Tra le malattie geniche a *trasmissione autosomica recessiva* quelle più frequentemente associate alla natimortalità sono: l' α -talassemia, la glutarico-aciduria tipo II, la sindrome di Zellweger e le malattie da accumulo (sialidosi, galattosialidosi, Nieman Pick tipo AC, malattia I-cell, gangliosidosi tipo I, e malattia di Gaucher). La maggior parte di queste patologie si manifesta con idrope fetale non immune (anche se non è escluso che possano determinare il decesso in feti non idropici).¹ L'associazione tra natimortalità e trombofilia (omozigosi ed eterozigosi) è analizzata nel capitolo 10, relativo alle malattie materne.

In uno studio canadese³ sono riportate le sindromi mendeliane in cui più frequentemente si osserva un decesso fetale. Partendo da tale studio, integrato con la consultazione, per le diverse patologie dell'Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>), le sindromi sono state ordinate secondo i maggiori segni rilevabili al momento del parto (vedi tabella 5.3). È da notare, rispetto al lavoro originale, che alcune patologie quali la sindrome di Ivermark (asplenia con anomalie cardiovascolari) o la sindrome megacisti-microcolon-iperperistalsi intestinale (dilatazione vescica, idronefrosi, dilatazione piccolo intestino) non compaiono nella tabella in quanto le anomalie sono a carico degli organi interni e non presentano tratti fenotipi specifici.

Tra i *disordini a trasmissione X linked* si osserva un'aumentata perdita fetale precoce e in

alcuni casi un'associazione con la natimortalità (ad esempio, incontinenza pigmenti, sindrome di Goltz). Uno studio riporta una possibile associazione tra presenza di sindrome di Rett nella madre e aumentata incidenza di natimortalità e di morte neonatale improvvisa.¹⁶

Mosaicismo placentare

La condizione di *mosaicismo placentare confinato*, feto euploide con un mosaicismo cellulare confinato alla placenta, può determinare, in circa il 20% dei casi, un'aumentata frequenza di perdite fetali precoci, di ritardo di crescita intrauterino¹⁷ e di natimortalità.¹¹⁸ È una condizione più frequente all'aumentare dell'età materna. La probabilità di espressione clinica dipende dal cromosoma interessato, dalla persistenza di una linea cellulare aneuploide, dalla percentuale di cellule anormali nella placenta e dalla presenza di disomia uniparentale. In particolare, rispetto alle perdite fetali, risulta importante l'interessamento del cromosoma 16; uno studio ha rilevato che, stante la presenza di un feto con kariogramma normale, la rilevazione alla villocentesi di un mosaicismo placentare confinato per tale cromosoma è associata alla natimortalità (1 gravidanza su 5).¹⁹

La maggior parte delle cause genetiche di natimortalità non è ricorrente; ad esempio, le malformazioni congenite, in particolare le isolate, sono in gran parte determinate da mutazioni spontanee e la ricorrenza è inferiore al 4% con l'eccezione dei rarissimi casi di mosaicismo nella linea germinale parentale. In modo analogo, casi di anomalie del cariotipo fetale, incluso il mosaicismo placentare confinato, hanno un'occorrenza sporadica, specie nelle donne in età avanzata, anche qui ad eccezione di rarissimi casi di predisposizione a eventi di non disgiunzione meiotica, di solito materna.

Tabella 5.3

Segni rilevabili all'esame esterno del paziente sospetti per malattia genica a trasmissione mendeliana

	Segno clinico	Condizione	Segni associati	Accertamenti
Idrope	Aspetto pseudoidropico	Elejalde (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> elevato peso neonatale acrocefalia craniostenosi igroma cistico arti corti, polidattilia onfalocoele 	→ esame autoptico: displasia o cisti renali; organomegalia; ipoplasia piccolo intestino e colon; eccesso tessuto connettivo
Cute	Cute lassa	Cutix laxa (forma severa letale)		→ esame autoptico: ernia diaframmatica; diverticoli del tratto intestinale e urinario; anomalie cardiache
	Ipoplasia dermica focale	Goltz (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> letale nei maschi (X linked) atrofia e pigmentazione lineare cute erniazione del grasso attraverso difetto cute papillomi mucose e cute sindattilia, mano «a chela di granchio» anomalie oculari 	→ Rx scheletro: striature longitudinali ossa lunghe (osteopatia striata)

(segue)

	Segno clinico	Condizione	Segni associati	Accertamenti
Cute	Pterigio	Pterigi multipli (tipo letale)	<ul style="list-style-type: none"> • contratture articolari multiple • torace piccolo • idrope • igroma cistico 	→ esame autoptico: ipoplasia polmonare e cardiaca
		Pterigi popliteali (tipo letale)	<ul style="list-style-type: none"> • ipoplasia o aplasia pollice • sindattilia • schisi facciali • anchiloblefaron filiforme 	→ Rx scheletro: sinostosi ossa mani e piedi
Facies	Facies con tratti grossolani	Gangliosidosi generalizzata tipo I	<ul style="list-style-type: none"> • microsomia • deformità scheletriche 	→ Rx scheletro: mantello periostale ossa lunghe; anomalie vertebre lombari e deformità colonna → esame autoptico: epatosplenomegalia; accumulo ganglioside in neuroni, fegato, milza; accumulo mucopolisaccaridi glomeruli
		Mucopolidosi tipo II	<ul style="list-style-type: none"> • ipertrofia gengivale, macroglossia • cute spessa e tesa, irsutismo • limitata mobilità articolare 	→ Rx scheletro: disostosi multipla; marcato mascheramento periostale ossa lunghe → esame autoptico: epatosplenomegalia
	Facies simil-gnomica	Leprecaunismo	<ul style="list-style-type: none"> • ritardo crescita intrauterino • atrofia del tessuto adiposo sottocutaneo • anomalie cute (ipertricosi, acantosi) • ipotrofia muscolare • aumento dimensioni mani, piedi e genitali 	→ esame autoptico: anomalie cistiche gonadi e iperplasia cellule pancreas
	Anomalie facies	Melnick-Needles (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> • esoftalmo o proptosi • micrognazia • «guancia piena» • sindattilia parziale • basso impianto padiglioni auricolari 	→ Rx scheletro: costrizioni irregolari coste; ossa lunghe «ondulate»; sclerosi base cranio → esame autoptico: ostruzione ureteri
	Anomalie facies	Zellweger (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> • fronte alta • arco sopraorbitario poco marcato • iride con macchie di Brushfield • occipite piatto con ampie fontanelle • collo con pelle ridondante • contratture arti con camptodattilia 	→ Rx scheletro: calcificazioni puntate epifisi → esame autoptico: anomalie girazione encefalo; piccole cisti renali; epatomegalia con disgenesia

(segue)

	Segno clinico	Condizione	Segni associati	Accertamenti
Cranio	Acrocefalia e craniostenosi	Elejalde (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> elevato peso neonatale aspetto idropico igroma cistico arti corti, polidattilia onfalocele 	→ esame autoptico: displasia o cisti renali; organomegalia; ipoplasia piccolo intestino e colon; eccesso tessuto connettivo
	Ossa volta cranica «soffici»	Ipofosfatasia infantile	<ul style="list-style-type: none"> micromelia o ridotta lunghezza arti fossette cutanee in corrispondenza «speroni» ossei 	→ Rx scheletro: presenza di «speroni» (spurs) a livello delle ossa lunghe (fibula, ulna, radio) o delle grandi articolazioni; ossificazione povera → esami: bassa fosfatasi alcalina serica; aumento fosfoetanolamina urinaria
		Osteogenesi imperfecta tipo II	<ul style="list-style-type: none"> sclere blu arti corti naso piccolo con radice depressa 	→ Rx scheletro: difetto mineralizzazione con possibili fratture multiple; ossa lunghe brevi, spesse (a nastro); ossa wormiane cranio; coste sottili; vertebre appiattite
	Encefalocele posteriore	Meckel Gruber (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> polidattilia microcefalia microftalmo, cataratta palatoschisi genitali ambigui 	→ esame autoptico: reni policistici; cisti epatiche
	Idrocefalo	Walker-Warburg (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> encefalocele occipitale microftalmo microtia 	→ esame autoptico: agiria cerebrale, lissencefalia; stenosi acquedotto; displasia retinica; distrofie muscolari
	Microcefalia	Neu Laxova (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> ritardo crescita intrauterino edema generalizzato lesioni ittiosiche ipertelorismo contratture multiple genitali ipoplasici 	→ esame autoptico: agenesia corpo calloso; lissencefalia; anomalia Dandy Walker
	Macrocefalia	Progeroide neonatale (sindrome)	<ul style="list-style-type: none"> pseudoidrocefalo fontanelle ampie ritardo crescita intrauterino scarso tessuto adiposo sottocutaneo ectropion 	
Nuca	Igroma cistico nucale	Igroma cistico fetale	<ul style="list-style-type: none"> palatoschisi idrope 	

(segue)

	Segno clinico	Condizione	Segni associati	Accertamenti
Occhi	Occhi coperti da cute	Fraser (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> • narici ipoplasiche • displasia padiglioni auricolari • sindattilia parziale cutanea • ipospadia, criptorchidismo 	→ esame autoptico: atresia vaginale e utero bicorni; anomalie renali; atresia laringea; atresia anale
	Sclere blu	Osteogenesi imperfecta tipo II	<ul style="list-style-type: none"> • arti corti • calvario «soffice» con ampie fontanelle • naso piccolo con radice depressa 	→ Rx scheletro: difetto mineralizzazione con possibili fratture multiple; ossa lunghe brevi, spesse (a nastro); ossa wormiane cranio; coste sottili; vertebre appiattite
Torace	Torace stretto	Distrofia toracica asfissiante (sindrome di Jeune)	<ul style="list-style-type: none"> • arti corti • polidattilia (prevalentemente ai piedi) 	→ Rx scheletro: orizzontalizzazione coste corte; anomalie metafisarie; acetabolo «a tridente»; polidattilia → esame autoptico: anomalie rene, fegato e pancreas; ipoplasia polmone
	Torace corto	Jarcho Levin (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> • occipite prominente, ampia radice naso • collo corto • dita lunghe con camptodattilia e sindattilia 	→ Rx scheletro: anomalie costali; emivertebre e fusioni vertebrali
Arti	Ridotta lunghezza	Acondrogenesi (tipo I e II)	<ul style="list-style-type: none"> • severa micromelia • cranio allargato per marcato edema • tronco breve con addome prominente • aspetto idropico 	→ Rx scheletro: difetto ossificazione vertebre lombari, sacro, pube
		Condrodisplasia punctata (forma rizomelica severa)	<ul style="list-style-type: none"> • accorciamento rizomelico (omero, femore) • facies appiattita • cataratta congenita (72%) • contratture articolari multiple • ittiosi e retrazione cute 	→ Rx scheletro: calcificazioni cartilagine ialina delle epifisi; schisi coronale vertebre
		Displasia ossea neonatale (de la Chapelle)	<ul style="list-style-type: none"> • torace stretto • palatoschisi 	→ Rx scheletro: anomalie epifisarie e metafisarie; coste corte; schisi coronale vertebre; deviazione colonna → esame autoptico: stenosi laringea, tracheobroncomalacia; ipoplasia polmonare

(segue)

	Segno clinico	Condizione	Segni associati	Accertamenti
Arti	Ridotta lunghezza	Fibrocondrogenesi	<ul style="list-style-type: none"> • accorciamento rizomelico • palatoschisi • torace stretto 	→ Rx scheletro: ampie metafisi ossa lunghe; corpi vertebrali a forma di pera → esame autoptico: istologia specifica cartilagine
		Fryns (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> • deformità e ipoplasia distale arti • opacità corneali • anomalie facies (labiopalatoschisi) • igroma cistico • difetti linea mediana • assenza o ipoplasia unghie 	→ Rx scheletro: ipoplasia falangi distali → esame autoptico: assenza o eventrazione diaframma; utero bicornio; ipoplasia polmone o assenza lobulazione; anomalie cardiache; anomalie apparato digerente; anomalia Dandy Walker
		Ipofosfatasia (forma severa)	<ul style="list-style-type: none"> • micromelia o ridotta lunghezza arti • fossette cutanee in corrispondenza di «speroni» ossei • ossa volta cranica «soffici» 	→ Rx scheletro: presenza di «speroni» (spurs) a livello delle ossa lunghe o delle grandi articolazioni; ossificazione → esami: bassa fosfatasi alcalina serica; aumento fosfoetanolamina urinaria
		Osteogenesi imperfecta tipo II	<ul style="list-style-type: none"> • sclere blu • calvario «soffice» con ampie fontanelle • naso piccolo con radice depressa 	→ Rx scheletro: difetto mineralizzazione con possibili fratture multiple; ossa lunghe brevi, spesse (a nastro); ossa wormiane cranio; coste sottili; vertebre appiattite
		Roberts (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> • tetrafocomelia • labiopalatoschisi • oxicefalia con prominenza bulbi oculari • genitali ambigui 	→ Rx scheletro: ipoplasia fibula e tibia, assenza radio, ulna breve → esame autoptico: anomalie cardiache
		Schneckenbecken displasia	<ul style="list-style-type: none"> • macromelia • macrocefalia • collo corto • infossamento faccia • torace stretto 	→ Rx scheletro: anomalie metafisarie; bacino, scapola; anomalie o agenesia clavicola; ipoplasia o anomalie corpi vertebrali; ipoplasia ossa iliache
	Coste corte e polidattilia (tipo I Saldino Noonan)		<ul style="list-style-type: none"> • arti molto corti (a pinna) • polidattilia postassiale • torace stretto • aspetto idropico • atresia anale 	→ Rx scheletro: orizzontalizzazione coste con displasia metafisaria ossa lunghe; difetto ossificazione; ileo piccolo → esame autoptico: reni policistici, trasposizione grossi vasi; lesioni atresiche gastrointestinale e urinaria

(segue)

	Segno clinico	Condizione	Segni associati	Accertamenti
Arti	Ridotta lunghezza	Coste brevi e polidattilia (tipo II, Majewsky)	<ul style="list-style-type: none"> • arti corti (tibia molto corta) • polidattilia pre-assiale o post-assiale • torace stretto • labioschisi • genitali ambigui 	→ Rx scheletro: orizzontalizzazione coste con displasia metafisaria ossa lunghe; difetto ossificazione ileo piccolo → esame autoptico: reni policistici, trasposizione grossi vasi; ipoplasia polmonare; lesioni atresiche tratto gastrointestinale e urinario
	Incurvamento ossa lunghe	Displasia camptomelica	<ul style="list-style-type: none"> • faccia piatta; micrognazia; palatoschisi • retrazione cute • aspetto pterygium colli • genitali ambigui in genotipo maschile • piede equino-varo 	→ Rx scheletro: incurvamento ossa lunghe (prevalente femore e tibia); scapole ipoplasiche; 11 paia coste; anomalie ossa pelviche → esame autoptico: ipoplasia tracheo-bronchiale; anomalie cardiache e renali
Mani e piedi	Polidattilia	Idrolethalus	<ul style="list-style-type: none"> • polidattilia post-assiale mani e pre-assiale piedi (alluce doppio) • piede equino • mandibola piccola, naso poco formato • occhi ipoplasici • labiopalatoschisi 	→ esame autoptico: idrocefalo esterno; anomalie cardiache; stenosi vie aeree e alterata locazione polmonare
		Meckel Gruber (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> • encefalocele posteriore • microcefalia • microftalmo • palatoschisi • genitali ambigui 	→ esame autoptico: reni policistici; cisti epatiche
Addome	Ernia diaframmatica	Fryns (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> • deformità distale arti • opacità corneali • anomalie facies (labiopalatoschisi) • igroma cistico • difetti linea mediana • assenza o ipoplasia unghie 	→ Rx scheletro: ipoplasia falangi distali → esame autoptico: assenza o eventrazione diaframma; utero bicornio; ipoplasia polmone o assenza lobulazione; anomalie cardiache; anomalie apparato digerente; anomalia Dandy Walker

Sindromi malformative a trasmissione mendeliana così come malattie genetiche autosomiche recessive e X-linked comportano un rischio di ricorrenza ben definito e possono beneficiare, nelle future gravidanze, dei progressi registrati nell'ambito della diagnosi prenatale.

BIBLIOGRAFIA

1. Picone O, Levaillant JM, Hirt R, Frydman R, Boulvain M, Senat MV. Correlation between referral ultrasound with suspected foetal anomalies and autopsy examination in two prenatal diagnosis centres. Impact of the routine use of 3D/4D scan. *Prenat Diagn* 2008; 28: 191-6.
2. Linee Guida SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologia). Cento (FE): Editeam sas Gruppo Editoriale, 2006.
3. Singer DB, Sung CJ, Wigglesworth JS. Fetal growth and maturation: with standards for body and organ development. In: Wigglesworth JS, Singer DB. Textbook of fetal and perinatal pathology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991.
4. Gilbert-Barness E, Debich-Spicer D. Embryo & Fetal Pathology. Color atlas with ultrasound correlation. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
5. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr* 1964; 64: 358-71.
6. Opitz JM. Invited editorial comment: Study of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 252-4.
7. Opitz JM. Pathogenetic analysis of certain developmental and genetic ectodermal defects. *Birth Defects* 1988; 24: 75-102.
8. Wisconsin Stillbirth Service Program Website. The WiSSP protocol <http://www.wisc.edu/wissp/Photo.htm>.
9. Olsen OE. Radiography following perinatal death: a review. *Acta Radiol* 2006; 47: 91-9.
10. Olsen OE, Espeland A, Maartmann-Moe H et al. Diagnostic value of radiography in cases of perinatal death: a population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F521-4.
11. Bourliere-Najean B, Russel AS, Panuel M et al. Value of fetal skeletal radiographs in the diagnosis of fetal death. *Eur Radiol* 2003; 13: 1046-9.
12. Wapner RJ, Lewis D. Genetics and metabolic causes of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002; 26: 70-4.
13. Pauli RM, Reiser CA, The Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analyses of diagnoses and diagnostic categories in the first 1000 referrals. *Am J Med Gen* 1994; 50: 135-53.
14. Won RH, Currier RJ, Lorey F, Townner DR. The timing of demise in fetuses with trisomy 21 and trisomy 18. *Prenat Diagn* 2005; 25: 608-11.
15. Schauer GM, Kalousek DK, Magee JF. Genetic causes of stillbirth. *Semin Perinatol* 1992; 16: 341-51.
16. Fyfe S, Leonard H, Dye D, Leonard S. Patterns of pregnancy loss, perinatal mortality, and postneonatal childhood deaths in families of girls with Rett syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 440-5.
17. Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2006; 26: 428-32.
18. Kalousek DK, Barrett I. Confined placental mosaicism and stillbirth. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 151-9.
19. Benn P. Trisomy 16 and trisomy 16 Mosaicism: a review. *Am J Med Genet* 1998; 79: 121-33.

