

1.1 Le Malformazioni Congenite

Le Malformazioni Congenite (MC) sono difetti caratterizzati da un'anomalia della forma o della struttura di una parte del corpo e sono già presenti nel nascituro dal momento in cui gli spermatozoi paterni e l'ovulo materno si uniscono formando la prima cellula. Sono difetti che, considerati globalmente, risultano molto eterogenei sia per il tipo di organo colpito sia per la gravità e l'eziologia; se vengono considerati singolarmente rappresentano eventi piuttosto rari, la cui frequenza varia da un caso su 300 nati (cardiopatie) ad un caso su 20.000 nati (gastroschisi). Le MC possono essere diagnosticate immediatamente dopo la nascita (come ad es. la Sindrome Down) o successivamente (come ad es. i difetti dell'udito) e quindi non essere rilevate dalle statistiche correnti sulle nascite.

Nel loro insieme colpiscono circa il 3-5% di tutti i nati e sono associate a situazioni che, immediatamente dopo la nascita o a lungo termine, provocano situazioni di handicap più o meno gravi. Attualmente, nei paesi sviluppati, le MC sono responsabili del 25% della natimortalità e del 45% della mortalità perinatale (Spagnolo- Calzolari 1999) e rappresentano la prima causa di morte nel primo anno di vita; sono inoltre responsabili della maggior parte degli aborti spontanei nonché tra le principali cause che conducono alla decisione di ricorrere all'aborto indotto.

Le cause delle MC sono di natura genetica e ambientale, l'attuale orientamento è di considerare tali fattori interagenti tra loro: si ritiene che circa il 10% di tutte le MC siano dovute a cause genico- cromosomiche, un altro 10% a fattori esogeni ed il rimanente 80% ai due fattori concomitanti.

I difetti congeniti dello sviluppo (malformazioni, handicap mentale congenito, anomalie dell'accrescimento fetale e molti altri) hanno da sempre una frequenza costante nei neonati. La loro importanza nel campo medico e l'interesse nei loro confronti da parte dell'opinione pubblica sono, però, aumentati notevolmente negli ultimi anni. Ciò è dovuto al coincidere di vari fattori:

- 1) le MC rivestono oggi un ruolo decisamente ampio in campo sanitario poiché, grazie ai progressi medici, molte altre cause di malattie (in particolare quelle infettive) sono diminuite notevolmente; inoltre, i soggetti affetti da tali patologie sopravvivono più a lungo e necessitano di particolare sostegno medico, scolastico e infermieristico;
- 2) il numero medio dei figli nei paesi sviluppati è diminuito drasticamente e si vorrebbe che questi fossero possibilmente sani e senza menomazioni;
- 3) le conoscenze relative alle malattie ereditarie sono nettamente aumentate.

Negli ultimi decenni la frequenza delle MC è, quindi, aumentata in termini percentuali quale causa di mortalità/morbosità infantile e di handicap grave, a dispetto della diminuzione più marcata registrata per altre patologie non congenite. Di fronte ad un forte calo della mortalità infantile generale, quella dovuta alla presenza di MC è rimasta pressoché

costante, assumendo un ruolo sempre più predominante tra le cause di mortalità infantile. In seguito a tali considerazioni, le MC hanno progressivamente assunto una posizione di primario interesse nel campo socio-sanitario attuale.

Attualmente, le MC rappresentano un problema di salute pubblica rilevante e ad alto impatto sociale; costituiscono un pesante ostacolo per coloro che ne sono affetti, per i loro familiari e per la società in termini di qualità della vita, partecipazione alla società e necessità di risorse e servizi di salute pubblica sia alla nascita sia nell'età adulta.

In assenza di statistiche condotte con metodi rigorosi e di protocolli specifici e diffusi, le oscillazioni sull'incidenza delle MC variano tra lo 0,2% e il 14,7%; tale variabilità è da attribuire unicamente alle modalità diverse nella raccolta dei dati. Lo studio e le ricerche epidemiologiche sull'incidenza, sulle cause e sulla variabilità territoriale quantitativa e qualitativa delle MC, si sono sviluppate nel momento in cui sono stati istituiti i Registri delle MC.

Le conoscenze sulle malattie ereditarie e genetiche si sono moltiplicate esponenzialmente, tanto che in tempi relativamente recenti si è sviluppato un nuovo campo medico specifico: la Genetica Medica, i cui medici specialisti si occupano dei molteplici aspetti di tali malattie.

Ci sono grandi attese per i risultati del Progetto Genoma Umano sulla decodifica dei geni umani che permetterà di effettuare diagnosi dello stato di portatore di mutazioni per i genitori e diagnosi prenatale sui nascituri per molte malattie genetiche rispetto a quanto sia possibile fare oggi. Inoltre, la possibilità di un'efficace terapia genica potrebbe rendere l'esito di alcune di queste malattie meno preoccupante.

1.2 La Sindrome Down

La Sindrome Down (SD) rappresenta il 18% di tutte le malattie geneticamente trasmesse e il 55% di quelle che sono clinicamente significative; è definita sinteticamente come il "*complesso morboso causato da malformazione genetica (eccesso di materiale cromosomico del cromosoma 21), caratterizzata da disabilità psicomotoria di variabile entità e da caratteristiche del comportamento che consentono un buon livello di integrazione sociale*" (ISTAT).

Pur essendo già stata identificata nel Sedicesimo secolo, solo nel 1866 il medico inglese John Haydon Langdon Down (da cui la sindrome prende il nome) stese la prima descrizione clinica di quella condizione complessa, fino a quel momento generica, e la identificò con il termine "mongolismo" (per il caratteristico taglio orientaleggiante degli occhi). Evidentemente Down ai suoi tempi non poteva fare altro che un rapporto clinico, ovvero l'esposizione dei più importanti e frequenti sintomi, non essendo assolutamente disponibili conoscenze genetiche. Nel complesso dei sintomi osservati e descritti, risultarono significativi per il dottor Down la morfologia del viso e, soprattutto, il deficit dell'intelletto. La presenza di un cromosoma in più nella coppia 21 venne evidenziato per la prima volta da J.

Lejeune nel 1959 e per questo da allora a tale patologia venne dato anche il nome di "Trisomia 21".

La terminologia che si usa attualmente riconosce con il termine "sindrome" la plurifocalità dei sintomi che interessano contemporaneamente diversi organi ed apparati; nei paesi a maggiore sviluppo socioeconomico, rappresenta circa un terzo dei casi di deficit intellettuale ovvero costituisce la causa più frequente di ritardo mentale.

Dal punto di vista clinico la SD è un insieme abbastanza uniforme, ma non stereotipato, di sintomi morfologici del corpo e soprattutto del viso, di frequenti, ma non certo obbligatorie, malformazioni di organi interni e di un grado variabile di ritardo mentale, fisico e motorio che comporta un rallentamento dello sviluppo, difetti del linguaggio, della memoria ed anomalie cognitive.

Da un punto di vista biologico la SD è la conseguenza di un eccesso di materiale genetico (DNA), precisamente quello che è contenuto nel cromosoma 21, il quale è presente nelle cellule dei soggetti affetti in triplice dose, invece che nella normale condizione doppia.

I tratti somatici caratteristici sono: viso rotondo con sella nasale larga e appiattita, occhi a mandorla, orecchie piccole, collo tozzo con plica nucale abbondante e lassa, solco palmare unico, ipotonia e articolazioni molto flessibili. L'unico parametro fisico riscontrabile sempre è l'ipotonia generalizzata; tutti gli altri parametri sono presenti in percentuali variabili, e possono appartenere anche alla popolazione generale, e se presenti come unico segno non costituiscono un valido sospetto clinico di Trisomia 21. L'aspetto estetico non si correla assolutamente con le capacità neurologiche e psichiche del soggetto.

I tratti somatici appena descritti permettono una diagnosi di SD pressoché certa fin dalla nascita e una minore distorsione nelle rilevazioni ufficiali in quanto, generalmente, la diagnosi è effettuata immediatamente dopo la nascita ma deve, comunque, essere sempre confermata tramite mappa cromosomica, o cariotipo, attraverso la coltura in laboratorio di alcune cellule ottenute mediante un semplice prelievo di sangue.

Nelle persone affette da SD è maggiore rispetto al resto della popolazione l'incidenza di cardiopatie congenite, malformazioni del tratto intestinale, leucemia, deficit nell'accrescimento, suscettibilità alle infezioni, invecchiamento precoce. Una caratteristica neurologica peculiare in età adulta è la degenerazione del sistema nervoso, che configura un quadro clinico simile alla malattia di Alzheimer.

Dal Progetto Genoma Umano (iniziato 15 anni fa) fino ad oggi, grazie al lavoro di numerosi gruppi di ricerca sono stati identificati 86 geni localizzati sul cromosoma 21 e di questi, 55 sono stati già mappati. Si è potuto stabilire che alcune zone del cromosoma 21 sono correlate a specifiche manifestazioni cliniche della SD: in esse si trovano le spiegazioni della cardiopatia congenita, della stenosi duodenale, delle principali caratteristiche fisiche della SD. Ma si ritiene, comunque, che l'intero patrimonio genetico costituisca il fattore principale delle diverse manifestazioni individuali.

Secondo gli studi più recenti la regione trisomica e gli altri caratteri genetici familiari si influenzano reciprocamente, per cui si hanno profonde

differenze individuali in tutte le aree psichiche, fisiche e biologiche dell'individuo, anche se, fondamentalmente, il responsabile delle caratteristiche della SD è il cromosoma 21 in più. Per lungo tempo si è dato molto peso alla presenza in eccesso di questo cromosoma in sé; oggi si ritiene più probabile che i geni in triplice presenza abbiano un effetto integrato sull'intero genoma e che, con la loro espressione, condizionino il funzionamento di moltissimi altri geni, attivandoli o inibendoli a seconda della costituzione genetica individuale.

I bambini con SD, infatti, non sono tutti uguali come spesso si crede; le uniche caratteristiche che hanno in comune sono un cromosoma in più rispetto agli altri, un deficit mentale e alcuni tratti somatici; per il resto ogni persona con SD è diversa dall'altra. Le differenze dipendono da fattori genetici, costituzionali, dal tipo di educazione ricevuta in famiglia e a scuola, dalla presenza o meno di servizi specifici sul territorio. Lo stesso grado di ritardo mentale è modificabile dalle facilitazioni ambientali e culturali rivolte al potenziamento della stima di sé e non impedisce il conseguimento di titoli di studio, l'acquisizione di una buona autonomia personale e lo svolgimento di diverse attività lavorative.

1.2.1 Tipi di Sindrome Down

Sulla base delle attuali conoscenze esistono tre tipi di anomalie cromosomiche nella SD ma il loro effetto finale è comunque identico: nelle cellule dei vari organi i geni del cromosoma 21 sono in triplice dose.

L'anomalia più frequente è la Trisomia 21 libera completa o da non disgiunzione (95% dei casi): in tutte le cellule dell'organismo vi sono tre cromosomi 21 invece di due, il cromosoma in più "fluttua" libero; ciò è dovuto al fatto che, durante la meiosi delle cellule germinali di uno dei genitori, la coppia dei cromosomi 21 non si è disgiunta come avrebbe dovuto (90% circa dei casi durante la meiosi della cellula uovo materna e 10% circa durante la meiosi degli spermatozoi paterni).

Più raramente si riscontra la Trisomia 21 libera in mosaicismo (2% dei casi): nell'organismo della persona con SD sono presenti sia cellule normali con 46 cromosomi sia cellule con 47 cromosomi (la non disgiunzione della coppia 21 in questo caso si è verificata alla prime divisioni della cellula uovo fecondata, ovvero dopo il concepimento) in proporzione diversa a seconda del momento in cui è avvenuta la non-disgiunzione. Il bambino potrà avere meno aspetti legati alla sindrome, sia dal punto di vista fisico che mentale ma non è affatto vero, come a volte si crede, che il mosaicismo si associ con l'evenienza di un Down "lieve".

Il terzo tipo di anomalia, anch'essa rara, è la Trisomia 21 da traslocazione (3% dei casi): il cromosoma 21 in più (o meglio una parte di esso, almeno il segmento terminale) è attaccato ad un altro cromosoma di solito il numero 14, 21 o 22. In circa un terzo dei casi di Trisomia 21 da traslocazione, l'anomalia deriva da uno dei due genitori portatore di un'alterazione cromosomica simile (traslocazione bilanciata che non determina alcun problema di salute); nei rimanenti due terzi dei casi insorge per motivi del tutto ignoti. Se uno dei due genitori è portatore di

una traslocazione bilanciata la probabilità di avere due o più figli con una Trisomia 21 da traslocazione sbilanciata varia tra il 10 e il 100% a seconda del tipo di cromosomi coinvolti e di quale dei due genitori è portatore. Solo questo tipo di SD può essere ereditaria.

Il cariotipo di un neonato con SD è importante, quindi, per due ragioni: fornisce una diagnosi certa della presenza della patologia e informa i genitori riguardo la percentuale di rischio di concepire un altro figlio affetto dalla stessa malattia (in caso di traslocazione vi è un aumento di rischio di concepire altri figli affetti dalla SD).

Il ritardo mentale associato alla SD non dipende dal tipo di trisomia da cui proviene: le differenze tra le persone Down dipendono maggiormente da fattori caratteriali, dall'ambiente circostante e dal clima familiare, dalle attività sociali e dalla qualità della vita.

1.2.2 Fattori di rischio

Le cause che determinano le anomalie cromosomiche in generale non sono sostanzialmente note, ma si sa che:

- le alterazioni nel numero e/o nella struttura dei cromosomi, soprattutto le trisomie, sono un evento abbastanza frequente che interessa circa il 9% di tutti i concepimenti; alla nascita, però, solo lo 0,6% dei nati presenta un'anomalia cromosomica perché nella maggior parte dei casi le stesse anomalie non sono compatibili con lo sviluppo dell'embrione, cosicché una quota elevatissima di embrioni va incontro ad aborto spontaneo
- l'incidenza delle anomalie cromosomiche in generale, e quelle della Trisomia 21 in particolare, è assolutamente costante nelle diverse popolazioni, nel tempo e nello spazio (al netto dell'effetto dell'aborto selettivo)
- tutte le possibili ipotesi eziologiche fino ad oggi formulate (agenti chimici, fisici, ambientali, radiazioni ionizzanti, infezioni virali, alterazioni metaboliche o endocrine materne o paterne) non sono state mai avvalorate dalle molte ricerche condotte.

In definitiva si ritiene che l'insorgenza delle anomalie cromosomiche sia un fenomeno "naturale", in qualche modo costante e legato alla fisiologia della riproduzione umana, e anche molto frequente (Mastroiacovo – 1996).

Per quanto riguarda la SD, nonostante la continua ricerca di differenze temporali, spaziali, razziali e ambientali nei tassi di incidenza, gli unici due fattori di rischio indiscutibilmente dimostrati sono:

- 1) l'età della madre al momento del concepimento: l'incidenza della SD, partendo da valori non trascurabili di 1 su 1.670 circa a 20 anni, arriva a quasi il doppio a 31 anni (1 su 900), è circa 4 volte a 35 anni (1 su 380), quasi 10 volte a 38 anni (1 su 170), arriva ad essere 20 volte più frequente a 41 anni (1 su 80), fino a raggiungere il

massimo a 49 anni (1 su 10) che equivale ad un rischio 150 volte più alto di quello di una madre che partorisce a 20 anni (Hook – 1981)

2) un precedente figlio affetto dalla SD

Esistono, quindi, solo dati statistico-epidemiologici di costante riscontro osservati in tutto il mondo. L'avanzare dell'età della donna al concepimento, ovvero l'invecchiamento del patrimonio ovulare, fa crescere proporzionalmente il rischio di concepire un figlio con la SD. L'altro fattore di rischio dimostrato è l'aver avuto un precedente figlio affetto da SD: la probabilità di avere una seconda gravidanza con SD è dell'1% circa a meno che il primo feto non avesse una SD da traslocazione, nel qual caso la probabilità è maggiore.

Sono state formulate diverse ipotesi per spiegare l'aumento del rischio di anomalie cromosomiche in relazione all'aumento dell'età della madre. Una di queste prende in considerazione il fatto che, nelle donne, gli ovuli sono presenti nelle ovaie fin dalla nascita; tali ovuli, prima che avvenga la loro maturazione durante l'ovulazione, rimangono esposti ai fattori di rischio associati alla probabilità di non-disgiunzione. Nelle madri più anziane tale esposizione è protratta per un periodo maggiore.

E' quindi ormai ritenuto valido a livello internazionale che la fragilità cromosomica che determina gli errori meiotici che portano alla SD si renda sempre più manifesta con l'avanzare dell'età della donna; in particolare tali errori si manifestano nel 10% delle gravidanze da donne con età inferiore ai 35 anni, mentre dopo questa età si verifica un loro drastico aumento (Formica – 2000).

Ma per quanto l'incidenza della SD aumenti con l'aumentare dell'età della madre, rimane comunque da sottolineare che nessuna età, per giovane che sia, è indenne in assoluto da tale rischio e la maggior parte dei bambini con SD nasce proprio da madri con meno di 35 anni, periodo in cui si concentra la maggior parte delle gravidanze.

Questa connessione con l'età della donna sposta l'attenzione sulla produzione delle cellule uovo nella quale viene saltata la disgiunzione cromosomica; ma questa stessa irregolarità può avvenire anche nella produzione degli spermatozoi.

Il cromosoma 21 in sovrannumero, infatti, viene ereditato dalla madre nell'86% dei casi e in $\frac{3}{4}$ di essi si origina da un errore nella prima divisione meiotica; le aneuploidie paterne avvengono, invece, con uguale frequenza alla prima o alla seconda divisione meiotica (Yoon et al. 1996).

L'età della madre è anche responsabile nel rendere meno efficaci sia i meccanismi che cercano di contrastare la non-disgiunzione dei cromatidi "mal ricombinati", sia le difese biologiche deputate a distruggere gli spermatozoi, gli ovuli e gli zigoti anormali, nonché nel causare aborto spontaneo.

Queste considerazioni sui fattori di rischio sottolineano come sia molto improbabile che la causa della SD sia riconducibile ad un qualche evento, condizione o comportamento dei genitori che poteva essere previsto o evitato.

1.2.3 Rischi biologici

Abbiamo quindi sottolineato come l'incidenza della SD dipende dall'età della madre; l'incidenza osservata ad ogni singolo anno di età della madre al parto è assolutamente sovrapponibile in tutte le popolazioni studiate (Hook – 1981, Lindstein - 1981, Bertollini et al. 1982, Cuckle et al. – 1987). Manca infatti fino ad oggi una chiara dimostrazione dell'esistenza di differenze di incidenza in specifiche età della madre nei diversi contesti temporali e geografici. Se consideriamo ogni singolo anno di età della madre al parto, esiste un'incidenza della SD che si può, quindi, definire “biologica” simile in tutte le popolazioni fino ad oggi studiate e costante nel tempo (Baird e Sadovnick – 1988).

Da ciò deriva che l'incidenza generale della SD dipende dalle nascite che si verificano alle varie età della madre al parto. Poiché la distribuzione dei nati per singolo anno di età della madre è ampia e variabile, nella popolazione generale abbiamo incidenze che variano in funzione di tale fattore. Conoscendo il numero di nati per singolo anno di età della madre al parto in una determinata area geografica si può stimare, con buona precisione, l'incidenza della SD (indipendentemente dal ricorso all'aborto selettivo) specifica di quell'area. Tale incidenza osservata è, quindi, variabile da popolazione a popolazione ed è tanto più elevata quanto più è elevata la proporzione dei nati da madri di età avanzata.

L'incidenza neonatale che noi osserviamo, e che più ci interessa per i suoi risvolti sociali ed assistenziali, dipende dall'incidenza reale tra tutti gli zigoti concepiti (praticamente ignota), dall'abortività spontanea di embrioni e feti con SD, e dall'abortività selettiva indotta dopo la diagnosi prenatale.

L'incidenza della SD tra i feti al momento della diagnosi prenatale (villocentesi o amniocentesi) risulta più elevata di quella neonatale poiché l'abortività spontanea della SD è abbastanza consistente e dipende dall'età gestazionale considerata. Ad esempio, a 12 settimane (età gestazionale in cui si effettua la villocentesi) la probabilità che il feto vada incontro ad aborto spontaneo è intorno al 50%; a 16-18 settimane (età gestazionale in cui si effettua l'amniocentesi) è intorno al 30-35% (Hetch, Hook – 1996). Ciò spiega perché alla diagnosi prenatale si osservino più Trisomie 21 che alla nascita e serve a riflettere sul fatto che su 100 Trisomie 21 osservate alla villocentesi o all'amniocentesi, rispettivamente 50 e 35 sarebbero andate comunque incontro ad aborto spontaneo.

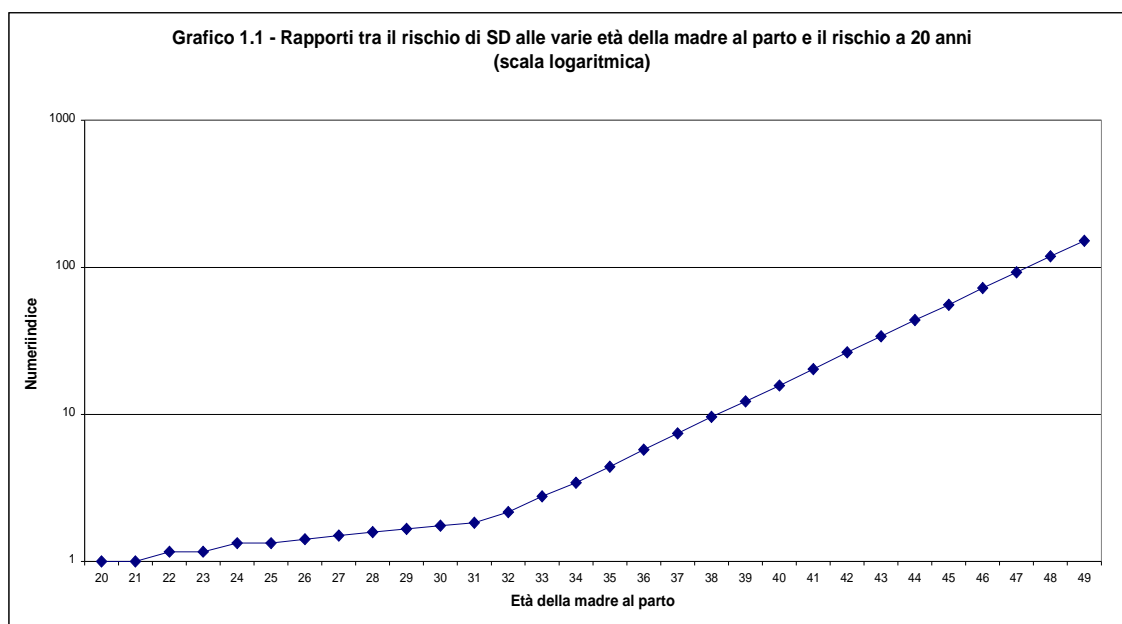
I rischi di incidenza “biologici” della SD specifici per età della madre utilizzati nella pratica corrente sono stati calcolati da diversi studiosi, tenendo conto dei diversi aspetti citati, utilizzando i dati sui nati vivi e sui casi di diagnosi prenatale di feti con SD accertati in un determinato periodo di tempo attraverso le curve di regressione derivate dalla meta-analisi su un grande numero di studi.

Il miglioramento del grado di accertamento e della qualità dei dati rilevati sulla SD (anche in seguito all'istituzione dei registri delle MC), lo sviluppo degli strumenti utili a diagnosticare la SD nel neonato (cariotipo), l'avvento della diagnosi prenatale e del ricorso

**Tabella 1.1 - Incidenza della SD e di tutte le anomalie cromosomiche
in relazione all'età della madre al parto**

Età della madre al parto	Rischio di Sindrome Down	Rischio complessivo per tutte le anomalie cromosomiche
20	1/1667	1/526
21	1/1667	1/526
22	1/1429	1/500
23	1/1429	1/500
24	1/1250	1/476
25	1/1250	1/476
26	1/1176	1/476
27	1/1111	1/455
28	1/1053	1/435
29	1/1000	1/417
30	1/952	1/385
31	1/909	1/385
32	1/769	1/322
33	1/602	1/286
34	1/485	1/238
35	1/378	1/192
36	1/289	1/156
37	1/224	1/127
38	1/173	1/102
39	1/136	1/83
40	1/106	1/66
41	1/82	1/53
42	1/63	1/42
43	1/49	1/33
44	1/38	1/26
45	1/30	1/21
46	1/23	1/16
47	1/18	1/13
48	1/14	1/10
49	1/11	1/8

Fonte: Hook (1981)



all'aborto selettivo, nonché le continue modificazioni dell'età della madre al parto hanno, di fatto, incrementato l'importanza di queste stime.

Considerando i dati riportati da Hook (1981), il rischio di avere un bambino con la SD o con un'anomalia cromosomica in generale, basandosi esclusivamente sull'età della madre al parto, è evidenziata nella Tabella 1.1. Come si può notare meglio dal Grafico 1.1 in cui vengono riportati, su scala logaritmica, i rapporti tra i rischi alle varie età materne rispetto al rischio minimo che si verifica all'età di 20 anni, l'incidenza della SD aumenta drasticamente a partire dai 33 anni fino a risultare a 49 anni 150 volte superiore rispetto a quella evidenziata a 20 anni.

1.2.4 Aspetti epidemiologici

L'epidemiologia della SD ha mostrato cambiamenti significativi negli ultimi 20 anni. Dalla sua prima descrizione medica nel 1866, all'individuazione clinica nel 1959, fino ai giorni attuali le conoscenze sulla SD hanno subito una significativa accelerazione, soprattutto per quanto concerne gli aspetti clinici, e tali conoscenze hanno determinato un netto miglioramento nelle condizioni di vita generali delle persone con SD.

Le principali determinanti dei cambiamenti generali nell'epidemiologia della SD sono state, da una parte, l'aumento progressivo dell'età della madre al momento del concepimento e il ricorso alle IVG collegate alla diagnosi prenatale, dall'altra, la maggiore sopravvivenza delle persone con SD.

La SD registrava, prima dell'introduzione delle tecniche di screening prenatale ovvero prima degli anni Ottanta, un'incidenza complessiva di circa 1:700 nati (Mastroiacovo – 2002). In seguito alla diffusione dell'IVG, conseguente alla diagnosi prenatale precoce di SD nel feto, si è registrata una progressiva riduzione di tale incidenza neonatale. Oggi in Italia nasce all'incirca un neonato Down ogni 900 nati vivi e, grazie alle migliorate condizioni di vita e di cure mediche, si è assistito ad un progressivo aumento della durata media della vita: dai nove anni stimati nel 1929 ad una attuale aspettativa di vita di 62 anni (Contardi, Vicari – 1995).

Per quanto riguarda la sopravvivenza, infatti, molto è stato fatto specialmente dal punto di vista della riduzione della mortalità legata alle cardiopatie, che è preponderante nei primissimi anni di vita, ma ancora molto può essere fatto per migliorare l'assistenza alle persone con SD nelle età successive. In particolare bisogna considerare che oggi il raggiungimento dell'età adulta è ormai la regola per le persone con SD e questo comporta per le famiglie, i medici e gli altri operatori, nuove problematiche di tipo socio-sanitario in passato non considerate (nuovi problemi di salute, inserimento nel mondo lavorativo, vita di coppia, soluzioni residenziali ecc.).

Un altro dei compiti dell'epidemiologia è, quindi, quello di identificare la dimensione del "fenomeno Down" ovvero il numero di persone con SD presenti in un dato momento in una popolazione; tale conoscenza è necessaria sia per una corretta informazione riguardo la dimensione di tale fenomeno sia per una corretta programmazione di tutti quei servizi

(sanitari, scolastici, sociali ecc.) necessari durante tutto l'arco della vita delle persone con SD.

Studiare l'epidemiologia delle anomalie genetiche in generale, e della SD in particolare, riveste, quindi, un ruolo di interesse sia ai fini demografici sia in termini di politica pubblica. Riuscire a determinare, seppur in termini sperimentali, alcuni scenari possibili dell'evoluzione della prevalenza della SD risulta oggi uno strumento imprescindibile nelle fasi di decisione e programmazione socio-sanitaria nazionale.

1.2.5 Aspetti sociali

La SD rappresenta senza dubbio, per la sua elevata frequenza, un problema sociale di primaria importanza. Attraverso lo studio epidemiologico di tale sindrome è possibile controllare l'andamento dell'incidenza alla nascita e della prevalenza nella popolazione; ma sarebbe anche utile poter disporre di strumenti affidabili legati alla realtà di tale fenomeno per mettere in atto misure di politica socio-sanitaria necessarie in un'ottica di pianificazione dell'assistenza a lungo-termine delle persone affette da SD.

L'itinerario educativo e riabilitativo della SD comincia già dal delicato momento della comunicazione della diagnosi, offrendo ai genitori una corretta informazione di base sulla natura dell'handicap e sulle possibilità di sviluppo del bambino. Lo sviluppo cognitivo e sociale è influenzato, non solo dal patrimonio genetico, ma anche da fattori familiari e ambientali (quali l'atteggiamento educativo dei genitori, la scolarità, il tempo libero e l'intervento degli operatori socio-sanitari). I risultati dell'intervento educativo-riabilitativo in generale dipendono anche dall'integrazione delle competenze di tutti i servizi esistenti sul territorio.

Il ritardo mentale associato alla SD è in parte recuperabile con un intervento riabilitativo precoce, sistematico e con particolare riferimento alle aree linguistiche, motorie e neuropsicologiche. In particolare bisogna lavorare nel recuperare le abilità che possono portare al raggiungimento di competenze operative anche di notevole complessità.

Fino a pochi anni fa l'idea più diffusa sulle persone con la SD era quella di persone che sarebbero state sempre dipendenti dai loro genitori. Oggi è possibile incontrare bambini con la SD nelle scuole e nei parchi, ragazzi con SD che si muovono da soli fuori da casa per incontrare i loro amici e perfino qualche adulto sul posto di lavoro. Attualmente, in molti paesi, si tende ad una maggiore integrazione delle persone con SD anche in relazione alla loro maggiore sopravvivenza che impone di riconsiderare le modalità dell'inserimento effettivo nel contesto sociale.

La maggior parte delle persone con SD, infatti, può raggiungere un buon livello di autonomia e indipendenza personale, sociale e relazionale, imparando tutte quelle attività strumentali che la vita richiede. E'utile pertanto poter fornire a questi bambini prima, e alle persone giovani e adulte dopo, tutta una serie di servizi che permettano loro prima di acquisire e dopo di mantenere le competenze che li aiutano ad integrarsi in modo completo e nel miglior modo possibile.

L'ottica di analisi sociale fa riferimento ad alcune tappe fondamentali quali l'ingresso nella scuola, la transizione dal mondo della scuola a quello

del lavoro, le soluzioni residenziali, la transizione dal mondo del lavoro al pensionamento.

Il bambino Down deve essere sempre considerato al pari degli altri; per questo è fondamentale l'integrazione nel mondo degli altri bambini nella scuola dell'obbligo, elementare e media. All'interno del gruppo dei coetanei il bambino Down utilizza il modello dell'altro ed attraverso gli scambi con gli altri bambini percepisce i limiti della propria azione, scopre e sviluppa i diversi mezzi della comunicazione sociale.

Le persone con SD non presentano particolari specificità rispetto all'inserimento lavorativo e non necessitano di strumenti, metodi ed operatori differenti rispetto agli altri insufficienti mentali. L'inserimento lavorativo è il punto di arrivo di tutto il processo educativo-riabilitativo.

Le soluzioni residenziali negli ultimi anni sono molto cambiate rispetto al passato, diventando, da grandi istituti con un alto numero di ricoverati praticamente abbandonati a loro stessi, ambienti con una struttura ad impronta familiare (ridotto numero di ospiti, adeguato numero di operatori, attività quotidiane, gite, passeggiate, gestione della casa da parte degli ospiti, nei limiti delle loro possibilità).

1.3 La diagnosi prenatale della SD

Abbiamo più volte sottolineato come recentemente si siano diffusi su larga scala test diagnostici prenatali (Tritest, Duotest, Ecografia della plica nucale) che valutano, unitamente alla predittività legata all'età della madre, il rischio di avere un bambino affetto dalla SD e da altre anomalie cromosomiche. Tali test di screening hanno il vantaggio di essere privi di rischi per la madre e per il feto ma consentono solo di correggere il rischio individuale di avere un feto affetto da una determinata patologia rispetto al rischio dato dalla sola età, e non una diagnosi sicura; essi permettono, comunque, una predittività della SD intorno all'80% dei casi esaminati. I test di screening vengono considerati test preliminari per procedere, in caso positivo, alla villocentesi o all'amniocentesi.

La certezza diagnostica che un feto sia affetto da un'anomalia cromosomica, infatti, è ottenibile soltanto mediante test diagnostici invasivi, esaminando le cellule embrionali al fine di determinarne il cariotipo mediante un prelievo dei villi coriali (I trimestre) o un'amniocentesi (II trimestre) seppure a fronte di un rischio di aborto causato dalla procedura che si attesta intorno all'1% per l'amniocentesi e intorno al 3% per il prelievo dei villi coriali.

Come si è visto nel paragrafo 1.2.2 la possibilità di concepire un figlio affetto da anomalie genetiche aumenta con l'età della madre e a partire dai 33 anni circa subisce un drastico aumento. Si ritiene, quindi, sensato eseguire i test diagnostici invasivi nei casi in cui la probabilità di diagnosticare un feto Down è abbastanza alta da giustificare il rischio di perdere un feto sano; questo rapporto rischio/beneficio risulta vantaggioso nelle donne di almeno 35 anni.

L'orientamento attuale è, quindi, quello di consigliare l'amniocentesi alle donne considerate a rischio (con più di 35 anni e coloro che hanno già

avuto un figlio con SD) e di proporre il Tritest alle donne in gravidanza con meno di 35 anni dopodiché, in base al risultato di un eventuale rischio aggiunto diagnosticato tramite tale test, si decide se eseguire l'amniocentesi.

Vi sono numerose perplessità per la applicazione di tali test come screening generalizzati, legate ai costi e alla possibilità, anche se bassa, di errori diagnostici nello 0,5- 1% dei casi (Formica - 2000). C'è da sottolineare che successo, complicità ed errori diagnostici variano in modo significativo con l'esperienza e l'abilità degli operatori. Visto il rischio di aborto indotto dall'utilizzo di tali tecniche, vista la possibilità di errori diagnostici e, non ultimi, visti i costi economici, queste tecniche non dovrebbero essere proposte come screening generalizzato ma dovrebbero essere intraprese soltanto da quelle coppie decise ad interrompere la gravidanza nel caso di un risultato positivo.

L'elevato utilizzo di tali tecniche di diagnosi prenatale precoce ha portato ad un progressivo aumento del ricorso all'aborto selettivo che in Italia si aggira attualmente sul 70% circa dei concepiti sospetti per SD, e rappresenta oltre la metà degli aborti per malattie da anomalie cromosomiche (Formica - 2000). Nella realtà si è osservata, quindi, una progressiva riduzione dell'incidenza alla nascita della SD dovuta alla diffusione di tale fenomeno.

A breve sarà disponibile un test che ricaverà le cellule fetali dal sangue materno, senza più doverle prelevare in modo invasivo, per avere la certezza della diagnosi. In seguito a ciò si apriranno nuove strade e modalità di analisi nello studio della diagnosi precoce.

Un altro metodo di diagnostica prenatale in fase di sperimentazione (non in Italia) consiste nella cosiddetta *diagnostica pre-impianto*. Viene effettuata una diagnosi prenatale genetica sull'embrione dopo una fecondazione artificiale in vitro, prima dell'impianto in utero. In caso di risultato anormale l'impianto non viene effettuato. Tale diagnostica presenta ancora molti svantaggi e punti interrogativi, in confronto alla diagnosi prenatale convenzionale. Poiché possono essere esaminate solo poche cellule, il pericolo di un risultato incerto o sbagliato è relativamente alto. Il vantaggio consiste nell'epoca precocissima di esecuzione e nel fatto che, in caso di risultato sfavorevole, l'interruzione di gravidanza non avviene nel corpo della donna incinta. Rimangono comunque numerosi problemi di natura etica e legale legati a tale tecnica (in Italia la nuova legge sulla fecondazione assistita elimina questa possibilità).

Va invece sottolineato che un iter diagnostico, il più possibile precoce ed esteso, troverebbe la sua completa giustificazione e accettazione, in senso compiutamente preventivo, solo nella prospettiva di un metodo che potesse essere applicato nel periodo che precede la formazione dello zigote. Speriamo, comunque, in una ricerca scientifica che si fondi sempre più sulla prevenzione primaria, attraverso screening preconcepimento, e in generale si sforzi di trovare tecniche rivolte a migliorare le condizioni legate alla qualità della vita del nascituro e non solo a cancellarle.

1.3.1 Tipi di diagnosi prenatale

La decisione di ricorrere alla diagnosi precoce e all'interruzione della gravidanza in caso di esito sfavorevole, può essere presa solo in libertà e a condizione che vi sia piena consapevolezza delle conseguenze e delle varie alternative. Bisogna porre l'attenzione sui test di screening che minimizzano il rischio di errore e sui test diagnostici che minimizzano il rischio di aborto indotto. Bisognerebbe, inoltre, considerare le preferenze delle donne che spesso optano per i test più precoci (anche se meno sicuri) e i costi effettivi delle diverse tecniche, nonché la reale possibilità di usufruire delle varie tipologie di diagnosi prenatale ma tutto ciò, seppur importante, esula dagli obiettivi di questo lavoro.

Vediamo di seguito, nel dettaglio, le varie procedure di diagnosi prenatale con le relative predittività riferite alla SD, il periodo gestazionale in cui possono essere effettuate, i falsi positivi e i rischi di aborto indotto. Tali caratteristiche sono riassunte nella Tabella 1.2 in cui viene riportata anche la predittività legata alla sola età della madre (vedi paragrafo 1.2.2).

Tritest

Tale test stabilisce se per la donna in esame sussista un rischio maggiore di quello medio delle donne della stessa età e, in caso affermativo, quale sia l'entità di tale rischio; viene effettuato tra la 15^a e la 17^a settimana di gestazione.

Attraverso l'elaborazione statistica dei livelli ematici di tre sostanze presenti nel sangue materno (alfa-fetoproteina, beta-gonadotropina corionica, estriolo non coniugato), combinati con il rischio di SD legato all'età della donna, si stima la probabilità che il feto sia Down. Quando l'epoca gestazionale viene stimata mediante esame ecografico, il Tritest mostra una sensibilità per la SD del 68% a scapito di un 5% di pazienti false positive al test (Cuckle – 2000). Talvolta viene utilizzato un quarto marker, inhibin A (Quadruplotest), che aumenta dell'11% la possibilità di scoprire casi di SD a parità di casi falsi positivi. Se, contestualmente ai due test, viene effettuata anche una ecografia della traslucenza nucale si arriva complessivamente a stimare il 95% dei casi con un 5% di falsi positivi (Wald – 2000).

Recentemente si è diffuso il Duo test che ricerca nel sangue materno due molecole: la sub-unità beta dell'hCG e la Pregnancy Associated Plasma Protein- A (PAPP-A) e che può essere svolto nel primo trimestre di gravidanza.

Dal 1988, quando per la prima volta i diversi markers sono stati utilizzati in associazione all'età della madre al parto, ad oggi tale test si è diffuso velocemente in tutto il mondo per la sua non invasività e per la relativa predittività della diagnosi. Il calcolo della probabilità che il feto sia Down, tenendo conto anche dell'età della madre, fa riferimento a precedenti ricerche statistiche nelle quali sono stati elaborati gli stessi dosaggi delle tre sostanze in gravidanze nelle quali il feto era sicuramente Down. (Cuckle – 1987, Wald – 1996).

Tabella 1.2 - Strategie di diagnosi prenatale per la Sindrome Down

Test di screening	Predittività	Falsi positivi
Primo trimestre di gravidanza (10-14 settimane di gestazione)		
Età della madre	32%	
Traslucenza nucale	74%	4.4%
Duotest	63%	
Test combinato (traslucenza nucale + Duotest)	86%	
Secondo trimestre di gravidanza (15-19 settimane di gestazione)		
Tritest	68%	5%
Quadruplotest	79%	5%
Test integrato (traslucenza nucale + Tritest o Quadruplotest)	95%	5%
Ecografia	60%	8-13%
Test diagnostici	Predittività	Rischio di aborto
Villocentesi	100%	3%
Amniocentesi	100%	1%
Cordonocentesi	100%	5%

Ecografia

L'ecografia ricopre oggi un ruolo molto importante nell'ambito della diagnosi prenatale. Non raramente gli esiti anormali delle ecografie costituiscono un'indicazione all'esecuzione di un esame cromosomico fetale non programmato. In altri casi l'ecografia consente di disporre di informazioni accessorie, che possono essere utili alla donna per prendere una "giusta" decisione, come ad es. l'accertamento di un grave difetto cardiaco in concomitanza con la presenza di un'anomalia cromosomica.

L'ecografia è definita come la ricerca sistematica di anomalie strutturali che presentano una tipica associazione con alcune anomalie cromosomiche e/o varianti fenotipiche fetali, reperti non necessariamente patologici, ma più frequenti nei feti affetti da patologia cromosomica ed in particolare nei feti Down (traslucenza nucale, femore corto, anomalie cardiache, l'atresia del duodeno). Tale ecografia può essere effettuata durante varie fasi dello sviluppo fetale, in cui è possibile individuare caratteristiche fetali transitorie o anomalie strutturali.

Non tutti i markers possono essere visualizzati nello stesso periodo; pertanto sono state identificate:

- ecografia del I trimestre (11-14 settimane) in cui è possibile visualizzare e misurare la traslucenza nucale e identificare parte delle anomalie strutturali fetali;

- ecografia del II trimestre (18-22 settimane) in cui è possibile visualizzare la quasi totalità delle anomalie strutturali, nonché numerosi markers.

Nel primo trimestre una caratteristica comune a molti difetti cromosomici è l'aumento della traslucenza nucale. Viene indicato con il termine di traslucenza nucale (o talvolta plica nucale) lo spessore dei tessuti della regione posteriore del collo fetale, ovvero lo spazio compreso tra la cute e la colonna vertebrale. Tale misurazione si è dimostrata particolarmente sensibile per lo screening delle anomalie cromosomiche su

popolazioni a rischio e non; infatti, oltre il 60% dei feti con trisomia 21 tra la 12^a e la 14^a settimana di gravidanza presentano tale plica nucale. Questa caratteristica può avere comunque anche altre cause, cromosomiche e non, ed è spesso reversibile. In combinazione con il Tritest può essere molto utile per l'elezione all'amniocentesi. Tale test di screening ha una sensibilità del 74% contro un 4,4% di falsi positivi.

Lo screening ecografico effettuato a 20 settimane di gestazione permette di identificare circa il 60% dei feti Down, con un tasso di falsi positivi che però si attesta intorno all'8%, quando vengono considerati solo i markers più frequenti, intorno al 13% se si valutano tutti i markers proposti in letteratura.

In caso di rilevanti sospetti ottenuti nel corso di un'ecografia del II trimestre, l'accertamento diagnostico successivo per giungere all'analisi cromosomica non può più essere un prelievo dei villi coriali (per ragioni anatomiche) né un'amniocentesi (per i tempi tecnici visto che l'ecografia viene eseguita a 20 settimane circa di gravidanza). In questi casi viene prospettata una terza procedura diagnostica invasiva: la funicolocentesi o prelievo del sangue fetale dal cordone ombelicale che porta con sé un rischio abortivo accidentale alto.

Villocentesi

La villocentesi è il prelievo dei villi coriali (ossia di una parte di cellule da cui si svilupperà la placenta) con un ago introdotto sotto controllo ecografico attraverso la parete addominale della gestante tra la 10^a e la 14^a settimana di gestazione. Le cellule messe in coltura permettono di determinare il cariotipo fetale.

Molte donne gravide preferiscono la villocentesi all'amniocentesi, soprattutto per la precocità del prelievo e per i tempi più rapidi di risposta (2 giorni per la risposta provvisoria e 7-10 giorni per quella definitiva). La proporzione di risultati falsi positivi e falsi negativi (molto più rari) è praticamente trascurabile.

La villocentesi presenta però anche degli svantaggi. Il metodo è tecnicamente più impegnativo dell'amniocentesi e viene praticato solo in pochi centri diagnostici. Il rischio di aborti indotti involontariamente è maggiore (circa il 3%) e dipende abbondantemente dalla pratica del medico. Un ulteriore problema è costituito dal fatto che poco dopo la fecondazione il feto e la placenta si separano fisicamente; i due abbozzi possono avere uno sviluppo diverso a causa di modificazioni cromosomiche spontanee. In questo modo non sempre il risultato dell'esame cromosomico sui villi coriali corrisponde a quello del feto.

Mentre in Italia l'amniocentesi viene ormai eseguita capillarmente su tutto il territorio nazionale, il prelievo dei villi coriali rimane una tecnica più complessa eseguita solo in centri di provata esperienza.

Amniocentesi

L'amniocentesi rimane il metodo più conosciuto di diagnosi genetica prenatale, consiste nel prelievo del liquido amniotico (in cui sono presenti alcune cellule di origine fetale) con un ago introdotto sotto controllo ecografico attraverso la parete addominale della gestante tra la 15^a e la 18^a

settimana di gestazione. Le cellule messe in coltura permettono di determinare il cariotipo fetale. Vi è un rischio di aborto pari all'1%.

Sono necessarie circa 3 settimane, più raramente solo due, per ottenerne l'esito. Alla donna incinta viene quindi richiesta pazienza e un'attesa più lunga rispetto ad altri metodi; è però più facile da eseguire e comporta un rischio più basso di aborto. Il suo risultato è molto affidabile: sono molto rari, infatti, i risultati incerti o difficilmente interpretabili. I lati negativi dell'amniocentesi sono soprattutto l'epoca tardiva di esecuzione e il lungo tempo che la coltura richiede.

Cordonocentesi

Tale test, detto anche funicolocentesi è generalmente poco utilizzato e si effettua tramite la puntura del cordone ombelicale con lo scopo di eseguire un esame cromosomico su sangue fetale. Questo metodo è tecnicamente ancora più difficile della villocentesi e viene effettuato di regola solo da reparti ospedalieri altamente specializzati.

Le cordonocentesi vengono eseguite quasi esclusivamente per verificare risultati dubbi di villocentesi o amniocentesi, o per diagnosticare malattie ereditarie che possono essere dimostrate solo nel sangue e non in altri tessuti fetali (quali ad es. rosolia, toxoplasmosi, emofilia).

Il rischio di aborto spontaneo è significativamente più alto rispetto ai villi coriali (5% circa); l'indagine non può aver luogo prima della 19^a settimana di gravidanza e il risultato è disponibile 4 giorni dopo l'allestimento della coltura.

1.4 Abortività legata alla SD

Quando si vuole studiare l'incidenza neonatale della SD non si può prescindere dal considerare l'influenza degli aborti spontanei e degli aborti indotti perché in generale, ma ancora più all'interno delle MC, ciò che si arriva ad osservare al momento della nascita è molto diverso da ciò che avviene prima di essa: la percentuale di concepimenti con anomalie genetiche è molto maggiore di quella riscontrata alla nascita nei nati vivi.

Vediamo quindi, in breve, quali sono le caratteristiche degli aborti spontanei e di quelli indotti quando questi riguardano feti che presentano difetti congeniti, tra cui la SD.

1.4.1 Aborti spontanei

Tra le cause principali dell'abortività spontanea ci sono proprio le anomalie morfologiche e/o le alterazioni cromosomiche.

Senza contare i gameti anomali che vengono eliminati prima della fecondazione (di cui ovviamente non si conosce il numero), si ritiene che, per motivi legati a malattie genetiche, venga eliminato in una fase pre-clinica (cioè prima che la gravidanza abbia dato segni della sua presenza) uno su due zigoti (ovuli fecondati), e per lo stesso motivo entro il primo trimestre di gravidanza si verifica un aborto spontaneo nel 15% delle

gravidezze. Quindi, per effetto della selezione naturale, che si esprime sostanzialmente con il mancato concepimento, il mancato impianto dell'ovulo fecondato e l'aborto spontaneo, la probabilità che nei difetti genetici la fecondazione non giunga a compimento è stimata intorno al 40% (Formica - 2000).

L'aborto spontaneo è, quindi, un fattore di sottostima del numero delle malformazioni al concepimento, tanto più difficile da controllare quanto più precoce. Mentre gli aborti notificati risultano generalmente pari al 15% delle gravidanze, stime internazionali del fenomeno, che includono anche gli aborti spontanei non riconosciuti, fanno variare tale proporzione dal 31 al 52% di tutte le gravidanze iniziate.

Il rischio di aborto spontaneo aumenta con l'età della madre e risulta due-quattro volte più elevato nei gruppi di età dopo i 35 anni rispetto a quelli più giovani. Questo effetto è stato attribuito prevalentemente a cause embrionali quali la peggiore qualità dell'ovocita ed in misura minore a cause materne legate all'inadeguatezza (crescente con l'età) di utero e endometrio a sostenere una normale crescita del prodotto del concepimento. Nelle età avanzate, dopo i 39 anni, l'aborto si verifica più precocemente.

Il numero di aborti spontanei rilevati dall'ISTAT in Italia è aumentato di circa il 20%, tra gli inizi degli anni Ottanta e la fine degli anni Novanta (Bonarini - 2003). L'età della donna rappresenta il principale fattore di rischio per un esito negativo della gravidanza e, come sottolineato più volte, l'incidenza delle MC aumenta con l'aumentare dell'età della madre. Una prima circostanza, con impatto immediato nel numero assoluto di aborti e nei tassi di incidenza, è costituita proprio dall'aumento della popolazione femminile in età più matura (dai 30 ai 50 anni) accompagnato da un rinvio dei concepimenti ad età con maggior rischio di MC e di aborto spontaneo.

A livello territoriale il trend risulta crescente in tutte le zone del paese: il Nord e il Centro presentano livelli di abortività superiori alla media nazionale, mentre il Sud presenta valori più bassi (ISTAT - 2001).

1.4.1.1 Indagine sugli aborti spontanei dell'ISTAT

L'indagine sulle dimissioni dagli istituti di cura per aborto spontaneo (Modello ISTAT D.11) ha come campo di osservazione solo i casi di aborto spontaneo intervenuto entro il 180° giorno compiuto di amenorrea, per i quali si sia reso necessario il ricovero in istituti di cura sia pubblici che privati.

Gli aborti spontanei non soggetti a ricovero, ad esempio gli aborti che si risolvono senza l'intervento del medico o che necessitano di cure ambulatoriali, non vengono pertanto rilevati.

La rilevazione utilizza modelli individuali e anonimi che contengono informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche della donna, sulla sua storia riproduttiva, sulle caratteristiche dell'aborto e dell'intervento; è previsto un quesito sull'eventuale ricorso della donna a metodi di fecondazione assistita per valutare indicatori di rischio di aborto spontaneo per le donne che ricorrono a metodi artificiali di fecondazione.

Non possono essere rilevate le eventuali malformazioni del feto.

1.4.2 Interruzioni Volontarie di Gravidanza (IVG)

In virtù della legge n.194 del 1978 “Norme per la tutela sociale della maternità e sull’interruzione volontaria della gravidanza”, che regola le modalità di attuazione del ricorso all’aborto volontario, qualsiasi donna che “*accusi circostanze per le quali la prosecuzione della gravidanza, il parto o la maternità comporterebbero un serio pericolo per la sua salute fisica o psichica, in relazione [...] alle previsioni di anomalie o malformazioni del concepito*” può chiedere l’IVG entro i primi 90 giorni di gestazione.

In seguito “*l’interruzione volontaria della gravidanza, dopo i primi 90 giorni, può essere praticata [...] quando siano accertati processi patologici, tra cui quelli relativi e rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinino un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna*”.

Dal punto di vista legale, quindi, la legge 194/78 permette alla gestante di abortire entro i 90 giorni dall’inizio della gravidanza su richiesta del medico di fiducia. L’interruzione, dopo i 90 giorni e prima della 24^a settimana, anche per la diagnosi di grave anomalia fetale, è permessa dopo accertamento medico di grave minaccia alla salute psichica della gestante legata alla prosecuzione della gravidanza stessa. Oltre la 22^a-24^a settimana, si ritiene che il feto abbia possibilità di vita autonoma, pertanto l’interruzione è consentita solo quando la prosecuzione della gravidanza rappresenta un rischio per la vita della gestante.

L’aborto selettivo di feti portatori della SD viene anche detto “terapeutico”; tale procedimento non può essere considerato nell’ambito della prevenzione, in quanto, l’eliminazione del feto interessato dalla sindrome, non incide minimamente sulle cause che possono determinare l’insorgenza del difetto cromosomico che ad esso sottendono. Qualora l’aborto selettivo venisse riconosciuto come metodo da adottare per la soluzione di problemi genetici, si potrebbe arrivare alla demotivazione di proseguire gli studi verso una possibile prospettiva veramente preventiva.

Dai dati statistici si rileva che il diffondersi della diagnosi prenatale ha portato a un aumento dell’aborto indotto in seguito ad accertamento di malformazioni. In Italia la percentuale di gravidanze interrotte in seguito a diagnosi prenatale precoce di SD varia da un minimo di 50.0% in Sicilia ad un massimo di 81.1% in Campania (Cocchi, Di Tanna – 2002).

Il pesante effetto delle IVG sull’epidemiologia della SD è confermato anche dall’osservazione dell’incidenza della SD in altre nazioni europee. Difatti la Francia, che mostra una distribuzione dell’età della madre sovrapponibile a quella italiana ma che presenta un ricorso all’IVG superiore al 75% dei casi di gravidanza con SD, ha un’incidenza ancora più bassa che si attesta su un valore di 1/2000. Al contrario l’Irlanda che come la Francia ha una distribuzione di età della madre paragonabile a quella italiana presenta un’incidenza di SD pari a 1/580 (quasi il triplo di quella italiana) dal momento che in Irlanda l’IVG non è legalizzata (Mastroiacovo – 2002).

1.4.2.1

Indagine sulle IVG dell'ISTAT

Nel 1979, a seguito dell'entrata in vigore della legge 194, l'ISTAT ha attivato la rilevazione degli interventi di IVG praticati presso tutte le strutture pubbliche e private autorizzate ad effettuare l'intervento.

La rilevazione è effettuata per mezzo di modelli individuali e anonimi, contenenti informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche della donna, sulla sua storia riproduttiva e sulle caratteristiche dell'aborto e dell'intervento; il modello di rilevazione deve essere compilato dal medico che procede all'interruzione di gravidanza.

I livelli di abortività più alti si hanno in corrispondenza della classe di età 20-39 anni; prima e dopo queste età le manifestazioni legate a fenomeni riproduttivi sono in genere più rare (ISTAT - 1997).

C'è però da sottolineare come negli ultimissimi anni l'abortività delle donne più giovani (tra 15 e 29 anni) abbia subito un aumento, in controtendenza con l'andamento generale; si presuppone quindi l'esistenza di nuovi comportamenti da parte di questa fascia di popolazione femminile. Tuttavia, l'Italia sperimenta ancora i più bassi livelli di abortività giovanile rispetto agli altri paesi europei. A livello territoriale, l'analisi dei tassi di abortività standardizzati evidenzia livelli di abortività superiori alla media italiana nelle regioni del Centro e del Sud, il Nord-est sperimenta, invece, valori decisamente inferiori (ISTAT - 1997).

La scheda nazionale di rilevazione delle IVG non raccoglie informazioni sulla causa che ha determinato il ricorso all'interruzione che invece sarebbe utile conoscere per analizzare il numero delle IVG a seguito di diagnosi prenatale di malformazione in relazione all'età della donna.

Le IVG possono essere dedotte anche dall'analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO – vedi successivo paragrafo 2.2.3) da cui si può calcolare l'ammontare complessivo del fenomeno e i dati relativi all'intervento possono essere messi in relazione con le caratteristiche della donna (età, stato civile, cittadinanza, comune di nascita, comune di residenza). L'importanza di tale rilevazione in relazione alle IVG è soprattutto il dato di stock sull'ammontare del fenomeno in quanto la rilevazione individuale delle IVG dell'ISTAT potrebbe essere affetta da problemi di copertura, che al contrario non ci si attende dalle SDO.

1.4.2.2

“Prenatal Diagnosis Committee” dell'ICBDMS

Dal 1993 è di specifica competenza della “Prenatal Diagnosis Committee” dell'ICBDMS (vedi successivo paragrafo 2.2.4.2) un'analisi specifica sulla diagnosi prenatale della SD. Poiché tale indagine viene ripetuta ogni anno, è possibile seguire ed evidenziare l'incremento progressivo della diffusione e dell'uso delle varie tecniche di diagnosi prenatale (villocentesi, amniocentesi, ecc.) ed è possibile valutare l'impatto del ricorso all'IVG sull'incidenza della SD in quei paesi in cui è permessa. Le informazioni raccolte sono utili per determinare il numero di aborti selettivi effettuati rispetto al totale del numero di casi registrati.

Ad ogni aborto selettivo effettuato viene associato: 1) l'età materna, 2) la tecnica di diagnosi prenatale eseguita, 3) il cariotipo, 4) l'età gestazionale in settimane alla diagnosi e all'aborto.

Nel 2000 i 17 registri facenti parte del progetto di ricerca sulla diagnosi precoce hanno raccolto dati su 2041 casi di SD, 1092 dei quali (53,5%) sono stati diagnosticati e terminati in corso di gravidanza. Il numero totale di nascite monitorate nel 2000 è stato di 1.326.285 (ICBDMS – 2002). Sono stati esclusi dall'analisi quei registri che, pur disponendo dei dati sulle IVG, presentano dati mancanti relativamente ad alcune informazioni.

I risultati per il 2000 enfatizzano un'alta percentuale di gravidanze terminate e mostrano un'alta variabilità, tra i diversi paesi, nell'accesso all'utilizzo di tecniche di diagnosi prenatale influenzati anche dalle diverse legislazioni in materia di aborto selettivo. Le percentuali di IVG selettive per la SD più basse vengono registrate in Canada Alberta (15.6%) e le più alte in Francia (77.9%). In Italia la percentuale minima si registra in Sicilia (43.8%) e quella massima in Campania (73.2%).

Negli 11 registri che dispongono di dati in tutti gli otto anni in cui è stata effettuata la rilevazione (1993- 2000), si osserva un aumento del ricorso all'IVG sia nelle donne giovani (<35 anni) sia in quelle considerate più a rischio (≥ 35 anni). Il trend significativo relativo alle madri più giovani può essere spiegato con il progressivo aumento del ricorso ai test di screening (vedi paragrafo 1.3.1) che permettono di selezionare le gravidanze a rischio per fattori non dovuti all'età e che recentemente ha trovato maggior diffusione proprio in questa fascia di età.

La tecnica di diagnosi maggiormente utilizzata nel 2000 rimane l'amniocentesi (71.4%). La villocentesi (21.2%) mostra un leggero incremento (in Italia la percentuale di utilizzo di tale tecnica è del 9.83%). I registri in cui viene più frequentemente utilizzata tale tecnica mostrano una media dell'età gestazionale in cui viene effettuato l'aborto selettivo minore.

L'incidenza alla nascita è diminuita nella maggior parte dei registri aderenti. Quei paesi che mostrano un maggior tasso di gravidanze terminate e un maggior aumento di tale tasso negli anni hanno mostrato anche una diminuzione dell'incidenza; allo stesso modo, quei paesi che hanno mostrato i tassi di incidenza maggiori sono quei paesi in cui le gravidanze terminate erano minori (Cocchi, Di Tanna – 2002).